

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HÔTEL-DIEU

ANNÉE 1972

THÈSE

33^N

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

DELAS Pierre

Né le 29 Mars 1930, à Neuvic-sur-l'Isle (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le

**BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES
DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR LA TRINITRINE**

Président : Mr. SCHMITT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6^e)

1972

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HÔTEL-DIEU

ANNÉE 1972

N°

T H È S E

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

DELAS Pierre

Né le 29 Mars 1930, à Neuvic-sur-l'Isle (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le

**BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES
DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR LA TRINITRINE**

Président : Mr. SCHMITT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1972

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDICINE GROSSE-HOTEL-DIEU

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme 4872)

DE LA FIÈVRE

Présentée et soutenue publiquement le



BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LA TRINITRINE

Président : M. SCHMITT, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6)
1977

A MES PARENTS

et particulièrement à MON PERE,

le Docteur Louis DELAS,

Qu'il voie dans cette thèse
longtemps attendue, la récompense de ses encouragements.

A MA FEMME ET MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de ma profonde
affection.

A MES AMIS,

A MON AMI, Michel LAUBIE,

qui a si fortement contribué
à ce travail.

C'est grâce à son amical
soutien que cette thèse a vu
le jour.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur SCHMITT

Professeur à la Faculté de Médecine Broussais - Hôtel-Dieu

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Professeur SCHMITT, Président de cette thèse. Il a fait preuve à mon égard d'une grande compréhension et d'une amicale bienveillance.

Je sais que les problèmes de l'angor sont pour lui l'objet d'une préoccupation constante et que cette thèse est en quelque sorte le résultat de travaux, réflexions, discussions et d'idées échangées depuis de nombreuses années avec notre ami commun, Michel LAUBIE.

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance pour sa bienveillance et de mon estime pour sa grande compétence largement reconnue.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549001_0043

I N T R O D U C T I O N

En 1958, les techniques de cathétérisation du coeur droit (1950) sont pour la première fois appliquées à l'étude de la crise d'angine de poitrine par MÜLLER et RORVICK en Norvège, puis en 1959 par JOHNSON, FAIRLEY et CARTER aux Etats-Unis. Les deux groupes observent une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la pression capillaire pulmonaire.

Après 1965, se produit une avance importante de la physio-pathologie de la crise d'angine de poitrine qui est due surtout au développement des trois nouvelles techniques qui sont l'artériographie coronaire, la chirurgie revascularisatrice et l'introduction des techniques qui permettent un contrôle artificiel du rythme cardiaque.

Avant 1960, peu de coronariens étaient soumis à une évaluation hémodynamique. La recherche intensive dans ce domaine, depuis cinq ans, particulièrement aux Etats-Unis, a contribué au développement d'une conception de la physio-pathologie de l'ischémie myocardique qui peut être résumé dans le diagramme suivant.

Le point central de ce diagramme est l'égalité entre l'offre et la demande en oxygène. Sur la gauche, sont les facteurs mécaniques qui influencent la demande en oxygène du myocarde : fréquence du coeur, contractilité, tension intramyocardique qui dépend des pressions et du volume sanguin ventriculaire. Sur la droite, sont les facteurs qui influencent l'offre en oxygène et qui sont en relation avec le débit sanguin coronaire. En bas, nous avons répertorié les manifes-

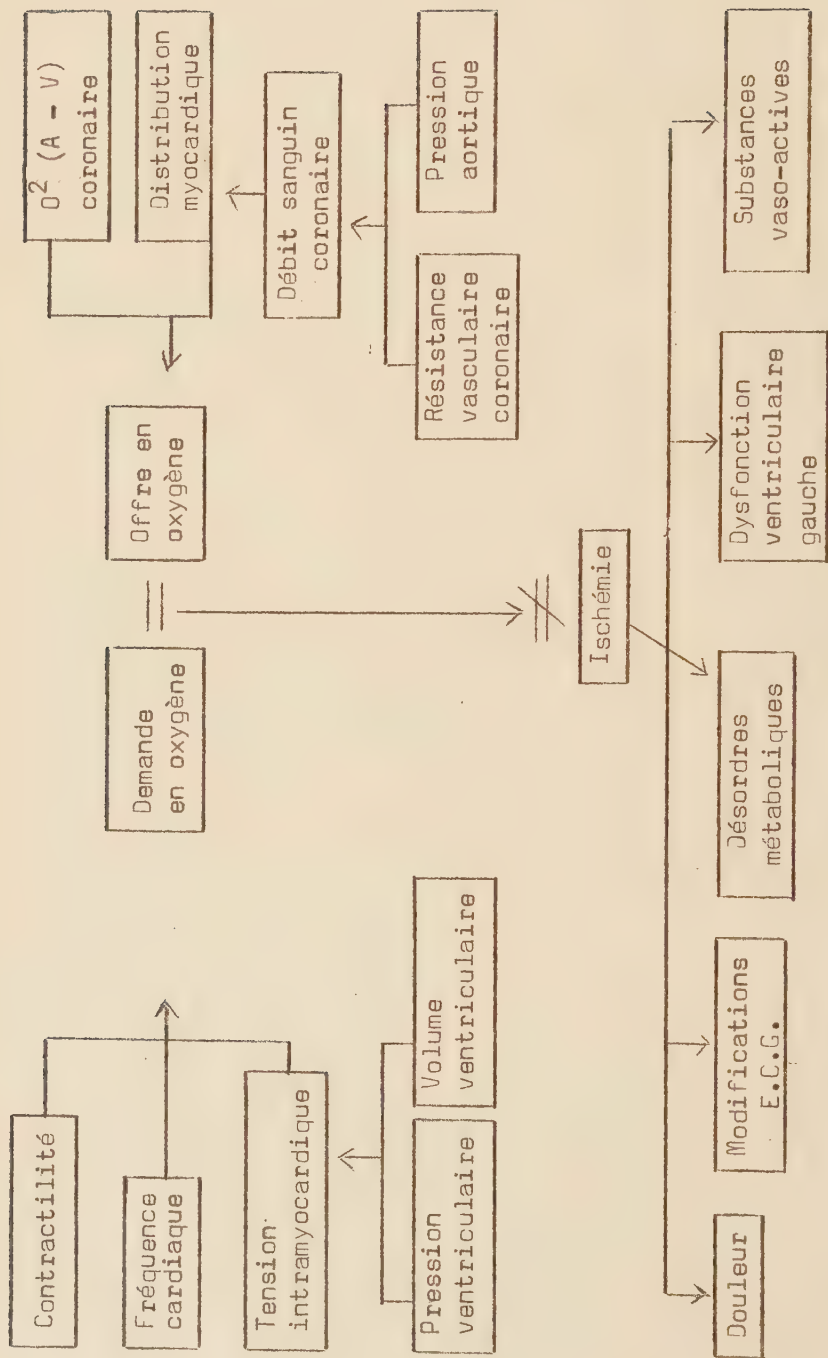


DIAGRAMME DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE

tations de l'ischémie qui sont la conséquence d'un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène du coeur.

Dans le présent travail, nous ne traiterons pas de la douleur angineuse et des modifications bien connues de l'E.C.G.. Quant aux substances vaso-actives du "kallikein enzyme system" comme la bradykinine, leur rôle dans la pathologie angineuse est, pour l'instant, mal élucidé.

Par contre, les recherches physio-pathologiques sur l'angor ont surtout porté depuis cinq ans sur les dysfonctions ventriculaires et sur les modifications et anomalies du métabolisme cardiaque. Ce sont donc ces deux points que nous développons dans ce travail. En outre, dans une partie expérimentale, nous rapportons les résultats pharmacologiques concernant l'action de la trinitrine sur l'hémodynamique systémique, coronaire et la fonction ventriculaire gauche, permettant ainsi, compte tenu de la physio-pathologie, une approche du mécanisme d'action de cette substance.

o
o o

P L A N

CHAPITRE I - FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.

1- Méthodes d'étude.

2- La fonction ventriculaire gauche du corona-rien au repos et au cours de la crise d'angor.

CHAPITRE II - METABOLISME CARDIAQUE.

1- Possibilités d'étude du métabolisme cardiaque chez l'homme.

2- Les principaux déterminants de la consommation en oxygène du cœur.

3- Angine de poitrine et métabolisme cardiaque.

CHAPITRE III - PARTIE EXPERIMENTALE : ACTIONS CARDIO-
PULMONAIRES DE LA NITROGLYCERINE CHEZ LE CHIEN.

1- Action sur l'hémodynamique systémique et pulmonaire.

2- Action sur l'hémodynamique coronaire et le métabolisme du myocarde.

3- Action sur la fonction ventriculaire gauche et le volume sanguin ventriculaire.

CONCLUSIONS -

Chapitre I

FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.

I - METHODES D'ETUDE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.

II - ETUDE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE DU CORONARIEN.

I - METHODES D'ETUDE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE. *****

Avant d'analyser les altérations hémodynamiques ventriculaires gauches observées chez les angineux, il nous paraît utile de rappeler brièvement les principales méthodes cliniques qui fournissent une expression de la performance ventriculaire et de la contractilité myocardique.

I/- PERFORMANCE de la POMPE CARDIAQUE.

1- Pression ventriculaire de fin de diastole ou pression télédiastolique.

Dans les cas de diminution des performances du coeur, le volume d'éjection systolique est réduit. Il en résulte une augmentation anormale du volume télédiastolique. Cette augmentation du volume sanguin ventriculaire de fin de diastole s'accompagne souvent d'une élévation de la pression ventriculaire télédiastolique. La valeur de cette pression peut servir d'index de la fonction ventriculaire (MASON et coll., 1969; MASON et coll., 1970 ; MASON et BRAUNWALD, 1969). Cependant, une augmentation de la pression ventricu-

laire gauche de fin de diastole ne signe pas de façon absolue une anomalie de la performance cardiaque, et c'est ainsi que l'hypervolémie due à l'accumulation liquidienne entraîne une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche en l'absence de toute cardiopathie.

2- Débit cardiaque.

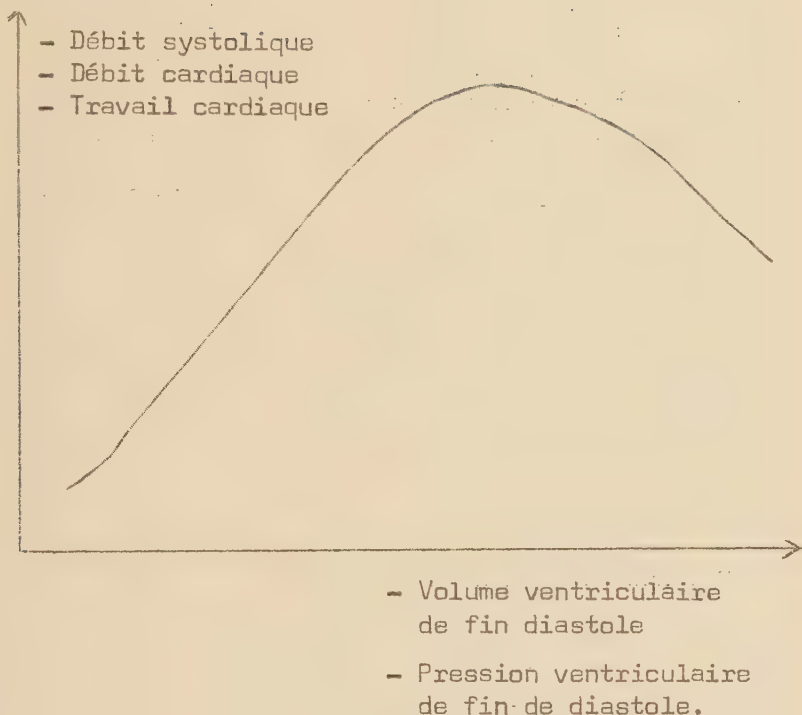
Les méthodes de détermination du débit cardiaque sont nombreuses. Les plus utilisées chez l'homme sont la méthode de Fick et la technique de dilution d'un indicateur. Il est bien connu que, dans la plupart des cas, cette variable n'est pas diminuée au repos, sauf dans les cas de défaillance cardiaque congestive. C'est pourquoi il est utile de déterminer la réponse circulatoire à l'effort musculaire, afin de mettre en évidence le dysfonctionnement du cœur. La méthode la plus sensible est de faire réaliser des efforts en position debout à des niveaux maximum. Dans ces conditions, l'index cardiaque dépasse toujours 7 l./min./m^2 pour les sujets normaux, alors que, chez les malades dont la réserve cardiaque est diminuée, il est inférieur à 4 l./min./m^2 (EPSTEIN et coll., 1967 ; EPSTEIN et coll., 1969).

3- Courbe de fonction ventriculaire.

La loi du cœur de Starling.

STARLING (Linacre Lecture 1918) établit que l'énergie de contraction du muscle ventriculaire est fonction de la longueur de la fibre musculaire. Par conséquent, si les ventricules se remplissent davantage (par augmentation du volume ventriculaire de fin de diastole), la contraction cardiaque sera plus énergique et le volume d'éjection systolique sera plus grand. Le cœur contrôle donc automatiquement son débit par le degré de remplissage de chaque ventricule selon la courbe suivante (courbe de fonction ventriculaire).

Quand le volume ventriculaire de fin de diastole



augmente, le débit systolique augmente jusqu'à un certain point au-delà duquel la courbe cesse de s'élever. Une augmentation supplémentaire du volume sanguin ventriculaire aboutit alors à une diminution du débit systolique. Le coeur entre alors en décompensation.

a)- Courbe de la fonction ventriculaire par augmentation de la postcharge.

Chez l'homme, il est possible de définir une partie de la courbe de fonction ventriculaire, afin d'évaluer l'état contractile du myocarde. Il suffit

de provoquer une augmentation de la "postcharge" en élevant la résistance périphérique par perfusion d'un vaso-constricteur artériel tel que l'angiotensine ou la méthoxamine (BRAUNWALD et coll., 1969 ; ROSS et coll., 1964). L'augmentation de la résistance à l'éjection ventriculaire entraîne, chez le sujet normal, une augmentation importante du volume d'éjection systolique pour une petite augmentation de la pression ventriculaire de fin de diastole. Au contraire, chez les insuffisants cardiaques, l'augmentation marquée de la pression ventriculaire de fin de diastole n'entraîne que peu de changements dans la valeur du débit systolique, témoignant ainsi d'une courbe de fonction ventriculaire aplatie et abaissée. En outre, chez certains malades, on peut observer une diminution du débit systolique lorsqu'on augmente la pression télédiastolique de remplissage (ROSS et coll., 1964). Le coeur fonctionne donc sur la portion descendante de la courbe de fonction ventriculaire.

b)- Courbe de fonction ventriculaire par diminution de la précharge en diminuant le retour veineux.

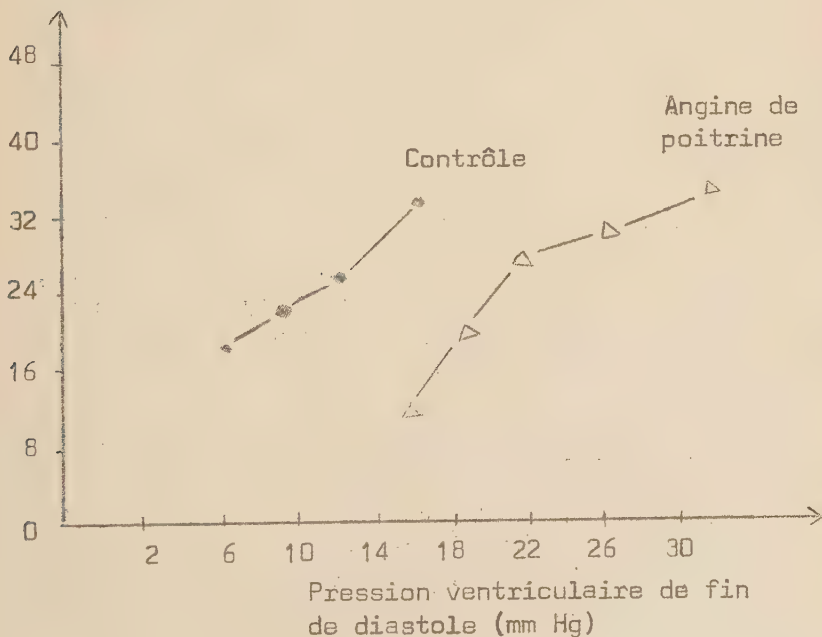
De façon inverse, il est aussi possible de déterminer les caractéristiques de la courbe en abaissant artificiellement la pression ventriculaire gauche de fin de diastole au moyen d'un cathéter à ballonnet placé dans la veine cave inférieure. Le gonflement de ce ballonnet s'oppose au retour veineux vers le coeur, abaisse la pression télédiastolique ventriculaire, déplaçant ainsi le point de la courbe de fonction auquel le ventricule travaille (ROSS et BRAUNWALD, 1964). Chez les sujets normaux, une faible diminution de la pression télédiastolique ventriculaire provoque une diminution importante du débit systolique. Chez les cardiaques, une importante diminution de la pression de remplissage ne provoque que peu de modifications du débit systolique : cela indique une courbe de fonction ventriculaire abaissée.

c)- Courbe de fonction ventriculaire au cours du

"pacing" de l'oreillette droite.

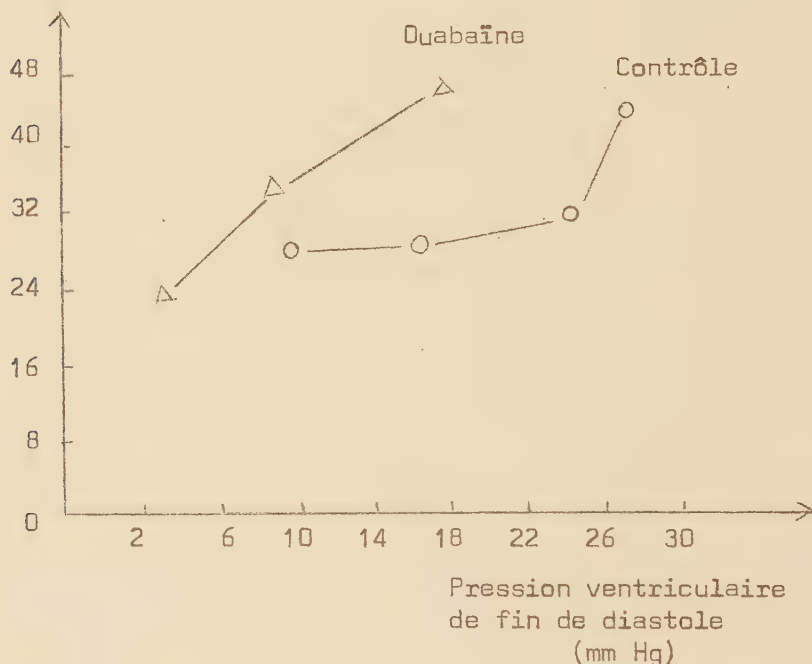
L'entraînement électrique de l'oreillette droite est actuellement employé pour évaluer chez l'homme les performances cardiaques dans des conditions expérimentales contrôlées. La pression artérielle et le débit cardiaque, qui sont des déterminants importants des performances du cœur, ne sont pas modifiés par l'augmentation de fréquence cardiaque induite par la stimulation atriale (ROSS et coll., 1965 ; PARKER et coll., 1969). En outre, le débit systolique se réduit progressivement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et cela est accompagné d'une diminution de la pression ventriculaire de fin de diastole (PARKER et coll., 1969 ; LEIGHTON et coll., 1969). Il est donc possible d'obtenir une courbe de fonction ventriculaire en traçant la courbe débit systolique en fonction de la pression ventriculaire de fin de diastole (PARKER et coll., 1971).

Débit systolique
(ml/m²)



Courbe de fonction ventriculaire déterminée au cours de l'entraînement électrique de l'oreillette droite : la dépression ventriculaire est évidente durant l'ischémie myocardique (PARKER et coll., 1971).

Débit systolique
(ml/m²)



Courbe de fonction ventriculaire démontrant, chez un patient, l'amélioration des performances ventriculaires après administration d'ouabaïne (PARKER et coll., 1971).

4- Volume sanguin ventriculaire. Masse ventriculaire.

Le volume sanguin ventriculaire de fin de diastole est un paramètre important pour l'étude de la fonction ventriculaire. La détermination du volume sanguin ventriculaire peut se faire par thermodilution

(RAPAPORT et coll., 1962 ; RAPAPORT, 1966 ; ROLLET et coll., 1964 ; GORLIN et coll., 1964). Actuellement, les méthodes angiographiques sont les plus utilisées (DODGE et coll., 1966 ; RACKLEY et coll., 1964 ; RACKLEY et coll., 1967). Elles permettent de connaître à la fois les dimensions de la cavité cardiaque, son volume, l'épaisseur de la paroi et la masse du ventricule gauche. Ces mesures sont en général associées aux mesures de débit cardiaque et de pression ventriculaire gauche. La détermination du rapport du débit systolique au volume ventriculaire de fin de diastole (fraction d'éjection systolique) donne des renseignements importants sur la fonction ventriculaire. Chez l'homme, le volume ventriculaire gauche de fin de diastole est de $70 \text{ ml} \pm 20/\text{m}^2$ et la fraction d'éjection systolique varie de 0,56 à 0,78. (KENNEDY et coll., 1966). Une diminution de la fraction d'éjection suggère une dilatation ventriculaire et une diminution de la contractilité myocardique même en présence d'une augmentation de la précharge (DODGE et coll., 1968 ; MILLER et coll., 1965). La connaissance de l'épaisseur de la paroi ventriculaire, des dimensions de la cavité et de son volume permet le calcul de la masse ventriculaire gauche. Chez l'homme normal, elle est de $92 \text{ g} \pm 16/\text{m}^2$. Cette masse ventriculaire augmente dans les surcharges systoliques chroniques et cette hypertrophie ventriculaire n'est accompagnée que d'une augmentation modérée du volume de la chambre ventriculaire. Dans le cas de surcharge diastolique chronique (hypertension), c'est la dilatation ventriculaire qui prédomine sur l'hypertrophie.

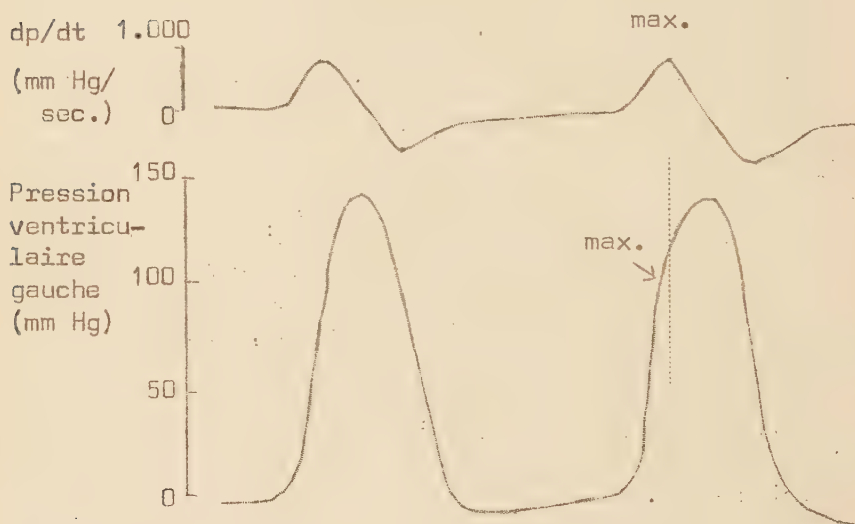
II/- PERFORMANCE du MUSCLE CARDIAQUE.

1- Vitesse maximale de croissance de la pression ventriculaire gauche.

Une approche importante à la quantification de l'état contractile du ventricule a été l'étude de la vitesse à laquelle la pression intraventriculaire augmente. L'expérimentation sur l'animal a montré

que la dérivée première de la pression ventriculaire (dp/dt exprimé en mm Hg/seconde) est une fonction de l'état inotropique du myocarde (SIEGEL et SONNENBLICK, 1963).

En pratique, la pression ventriculaire droite ou gauche est mesurée au moyen d'un micromanomètre (LAURENS et coll., 1959 ; YANOF et coll., 1963). La vitesse maximale de croissance de la tension isométrique du ventricule gauche est enregistrée par différenciation du signal de la pression ventriculaire. On obtient alors les courbes suivantes



Pendant le remplissage ventriculaire, dp/dt est proche de 0. Durant la contraction isovolumétrique, dp/dt augmente rapidement et atteint un maximum (dp/dt max.). Le dp/dt max. se produit généralement avant l'ouverture des valves sigmoïdes (WILDENTHAL et coll., 1969).

Durant l'éjection ventriculaire, dp/dt diminue

et devient négatif pendant la relaxation isovolumétrique. Les valeurs de dp/dt max. de l'homme normal sont de 250 mm Hg/sec. pour le ventricule droit et de 1.000 mm Hg/sec. pour le ventricule gauche. (GLEASON et BRAUNWALD, 1962 ; MASON et BRAUNWALD, 1963).

Influence de l'état contractile

Il est maintenant bien établi que l'état contractile du myocarde influence la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche, et c'est ainsi que, chez l'homme normal, l'administration intraveineuse d'ouabaïne provoque une augmentation de dp/dt max.. Cela ne veut pas dire que le débit cardiaque doit augmenter. En effet, il est bien établi actuellement que les digitaliques augmentent la contractilité myocardique aussi bien chez l'homme normal que chez l'insuffisant cardiaque, mais cette augmentation des performances du cœur n'aboutit à une élévation du débit cardiaque que chez l'insuffisant cardiaque.

Influence des facteurs hémodynamiques

Le dp/dt max. est une fonction complexe qui dépend d'influences qui ne sont pas en relation avec les modifications de l'état inotrope du cœur. (WALLACE et coll., 1963 ; GLEASON et BRAUNWALD, 1962).

a)- Influence de la précharge.

Lorsque la pression ventriculaire de fin de diastole augmente et que le volume ventriculaire augmente du fait d'une augmentation du retour veineux, on observe une augmentation de la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche. Par exemple, l'augmentation du retour veineux, provoquée par l'élévation des jambes, augmente max. dp/dt (WALLACE et coll., 1963 ; MASON et coll., 1965 ; MASON et coll., 1967).

b)- Influence de la postcharge.

Le max. dp/dt ventriculaire est influencé par

les modifications de la pression artérielle diastolique. Une élévation de la pression artérielle diastolique augmente dp/dt (WALLACE et coll., 1963 ; BRAUNWALD et coll., 1969 ; MASON et coll., 1967).

c)- Influence de la fréquence cardiaque.

Le max. dp/dt est en relation avec la fréquence des contractions, une augmentation de la fréquence cardiaque entraînant une augmentation de dp/dt . Chez le chien, l'augmentation de la fréquence cardiaque obtenue par l'entraînement électrique de l'oreillette droite provoque une augmentation linéaire de dp/dt . En conséquence, l'emploi de dp/dt seul ne permet pas de conclusion sur l'état inotrope du myocarde lorsqu'on enregistre des variations de la fréquence du coeur. Cependant, il est possible de conclure si max. dp/dt et fréquence cardiaque varient en sens opposé. C'est ainsi qu'expérimentalement chez le chien, l'ouabaïne provoque une augmentation de dp/dt , alors que la fréquence cardiaque reste stable ou légèrement diminuée. D'autre part, on peut rapporter la diminution de dp/dt observée avec blocage des récepteur β , soit à une diminution de la fréquence du coeur, soit à une diminution de la contractilité. L'alternative peut être levée en fixant la fréquence cardiaque par stimulation atriale. Dans ces conditions, certaines substances β bloquantes ne provoquent plus de modifications, alors que d'autres, comme le propranolol, diminuent encore dp/dt . De façon semblable, l'injection intraveineuse d'isoprénaline provoque une tachycardie, et une augmentation de dp/dt ; cette augmentation persiste si la fréquence cardiaque est fixée expérimentalement.

Les facteurs de corrections

Le fait que le dp/dt soit influencé par des modifications de la précharge et de la postcharge a conduit à associer certaines variables hémodynamiques avec dp/dt , de façon à effacer les effets de la pression artérielle diastole et de la pression télédiastolique ventriculaire sur dp/dt . (BRAUNWALD et coll., 1969 ;

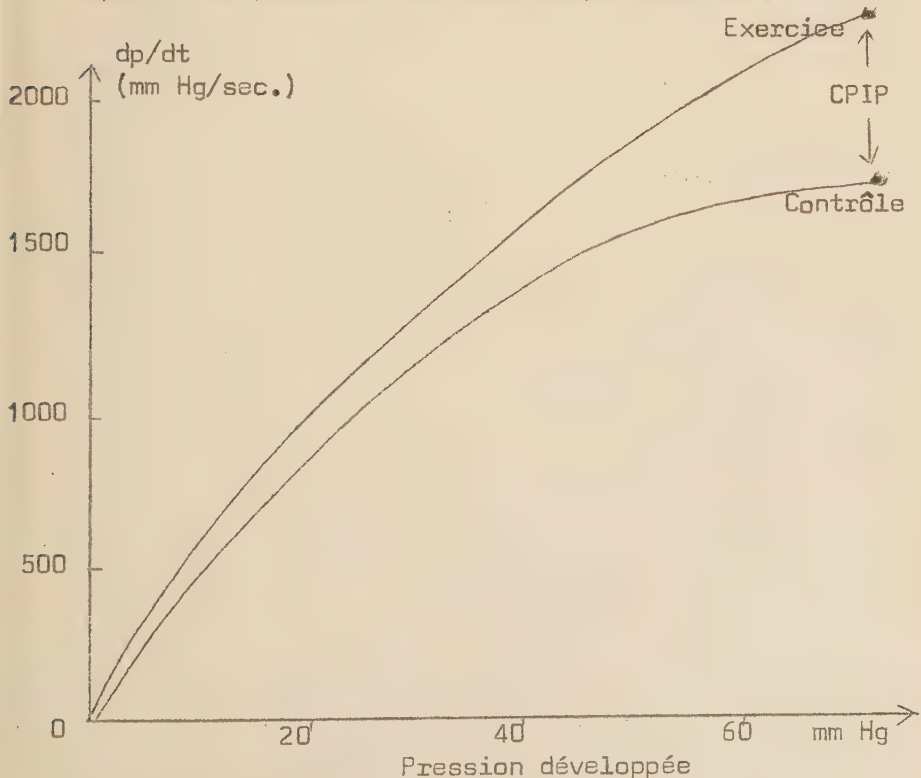
MASON, 1969 ; FRANK et LEVINSON, 1968).

a)- Modification de la pression ventriculaire de fin de diastole.

Lorsque la pression ventriculaire gauche de fin de diastole varie sans altération de la pression artérielle diastolique (par exemple au cours d'une injection intraveineuse de propranolol qui augmente cette pression), on peut déterminer les modifications de contractilité en utilisant le rapport dp/dt max. à la tension isovolumétrique systolique intégrée (SIEGEL et SONNENBLICK, 1964 ; SIEGEL et coll., 1964), la pression isovolumétrique maxima (VERAGUT et KRAYENBUHL, 1965), la pression télédiastolique ventriculaire (REEVES et coll., 1962).

b)- Modification de la pression artérielle diastolique.

Lorsqu'il se produit un changement de la pression artérielle diastolique sans variation de la pression de fin de diastole, on peut employer le rapport dp/dt à la pression isovolumétrique commune (CPIP).



2- Vélocité du sang aortique.

En expérimentation animale, il est facile de mesurer la vitesse du sang aortique au moyen de capteur électromagnétique implantable sur la crosse aortique ; un intégrateur permet la mesure du débit cardiaque. Récemment, est apparu un cathéter ayant à son extrémité un capteur électromagnétique qui permet de mesurer chez l'homme la vitesse du sang dans l'aorte. Cette vitesse peut être convertie en débit si on connaît le diamètre du vaisseau par l'angiocardiographie.

o

o o

II - ETUDE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

DU CORONARIEN.

1- Condition de repos.

Il est difficile de décrire un tableau standard de l'hémodynamique chez les angineux. Tout semble dépendre de la sévérité de l'atteinte coronarienne. Si, chez un certain nombre d'entre eux, la fonction ventriculaire gauche est normale au repos, par contre il n'en va pas de même dans les cas d'atteinte sévère.

Une dilatation cardiaque a été depuis longtemps observée chez les coronariens (DAVIS et coll., 1937). Beaucoup plus récemment; RACKLEY et coll. (1970) utilisant l'angiocardographie biplane, mettent en évidence une augmentation du volume ventriculaire gauche de fin de diastole qui peut atteindre 317 ml/m² associée à une augmentation de la masse ventriculaire. Dans les cas extrêmes, la fraction éjectée (rapport du débit systolique au volume ventriculaire) est très diminuée. D'autre part, la pression ventriculaire gauche de fin de diastole est élevée et peut atteindre, chez certains, 30 à 40 mm Hg. D'un autre côté, LINHART et coll. (1969) étudient la courbe de fonction ventriculaire des coronariens en augmentant la résistance périphérique et la pression artérielle au moyen d'une perfusion intraveineuse d'angiotensine : si certains ont une fonction ventriculaire normale, par contre il est souvent observé une détérioration myocardique, car l'élévation de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation importante de la pression ventriculaire télédiastolique, d'une diminution du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique.

Il semble donc établi que la maladie coronarienne tend à détériorer la fonction myocardique en provoquant une dilatation et une hypertrophie ventriculaires et en diminuant ses possibilités d'adaptation.

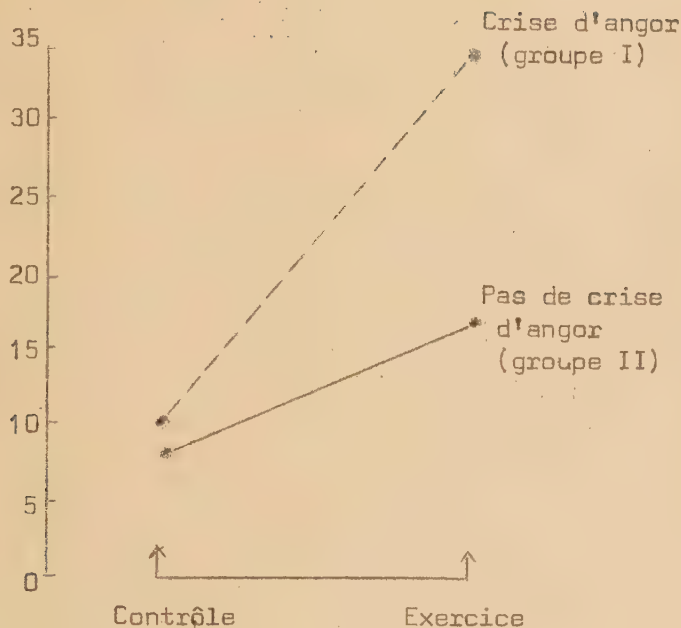
2- Fonction myocardique
au cours de la crise d'angine de poitrine.

a)- Crise d'angine de poitrine
déclenchée par l'exercice.

La crise d'angine de poitrine intervient assez usuellement au cours de l'exercice. Au point de vue électrocardiographique, chez les sujets normaux, le segment ST est iso-électrique au repos et durant l'exercice. Chez les angineux, on observe une dépression du segment ST de type ischémique au cours de l'exercice. (LEPESCHKIN et coll., 1958 ; MATTINGLY et coll., 1962). Cette dépression du segment ST apparaît avant la douleur. Le débit cardiaque, qui peut être au repos, soit normal, soit légèrement inférieur à la normale (WIENER et coll., 1968), augmente moins chez l'angineux que chez le sujet normal au cours de l'exercice (PARKER et coll., 1969). En outre, chez certains, le débit cardiaque n'augmente pas et peut même s'abaisser (WIENER et coll., 1968 ; COHEN et coll., 1965 ; PARKER et coll., 1966 ; ROUGHGARDEN et coll., 1967 ; MALMBORG et coll., 1958). La différence la plus importante se situe au niveau de la pression ventriculaire gauche de fin de diastole qui, chez les angineux, peut atteindre 33 mm Hg au cours de l'exercice, alors que cette pression était normale au repos (Chez le sujet normal, l'exercice ne provoque pas d'augmentation de la pression ventriculaire de fin de diastole).

Cette augmentation de la pression ventriculaire télédiastolique n'est pas accompagnée d'une augmentation du travail ventriculaire indiquant aussi une diminution de la contractilité du myocarde. Alors que les anomalies hémodynamiques et électrocardiographiques apparaissent en même temps durant l'exercice, la dépression du segment ST persiste généralement quelque temps après le retour à la normale de la pression ventriculaire de fin de diastole.

Pression
ventriculaire
de fin de diastole
(mm Hg)



Pression ventriculaire de fin de diastole
au repos et durant l'exercice chez les coronariens.

Les deux groupes montrent une augmentation de la pression ventriculaire de fin de diastole ; cette augmentation est beaucoup plus importante dans les cas où le temps d'exercice a provoqué une crise d'angine de poitrine (PARKER et coll. - Amer. J. Cardiol., 1971, 27, 59).

b)- Crise d'angine de poitrine déclenchée
par une perfusion intraveineuse d'isoprénaline.

Il nous paraît tout d'abord utile de résumer les propriétés cardio-vasculaires de l'isoprénaline. L'isoprénaline est le prototype des substances β excitantes. Administrée en perfusion intraveineuse, chez l'homme normal, cette substance provoque une augmentation du débit cardiaque, de la fréquence du coeur, sans

grand changement du débit systolique. Cette augmentation du débit cardiaque n'est pas seulement la conséquence de l'augmentation de la fréquence du coeur, car, chez les patients dont la fréquence cardiaque est fixée artificiellement, l'isoprénaline augmente le débit cardiaque par augmentation du volume d'éjection systolique (ROSS et coll., 1965 ; BENCHIMOL et coll., 1965).

Cette élévation du débit cardiaque et systolique résulte d'une augmentation de la vitesse d'éjection (KRASNOW et coll., 1964). La pression ventriculaire de fin de diastole diminue, la fraction éjectée (rapport : volume systolique, volume ventriculaire) augmente, alors que diminue le volume ventriculaire de fin de diastole (HARRISON et coll., 1964). La vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche est augmentée.

L'insuffisance cardiaque congestive est caractérisée par une augmentation du volume ventriculaire de fin de diastole, une diminution de la fraction éjectée, de dp/dt , de la vitesse d'éjection systolique, du débit cardiaque. Les effets hémodynamiques de l'isoprénaline dans l'insuffisance cardiaque congestive sont similaires à ceux observés chez l'homme normal : le débit cardiaque est restauré à une valeur normale ; la pression et le volume ventriculaire gauche de fin de diastole diminuent ; la vitesse d'éjection systolique et la vitesse de croissance de la pression ventriculaire augmentent ; la courbe de fonction ventriculaire se déplace vers la gauche (ELLIOT et coll., 1963 ; ELLIOT et GORLIN, 1966). Ces faits montrent que l'isoprénaline augmente la contractilité et les performances du coeur aussi bien chez l'homme normal que chez l'insuffisant cardiaque.

Bien que l'isoprénaline ait été employée pour provoquer chez l'homme l'apparition de la douleur angineuse, nous avons peu de renseignements concernant les facteurs hémodynamiques. Il faut distinguer deux groupes : les coronariens chez lesquels l'isopré-

naline n'a pas provoqué l'angor (groupe II) et les coronariens qui développent une crise d'angine de poitrine (groupe I).

Dans le groupe I avec angor, la perfusion intra-veineuse d'isoprotérénol augmente légèrement le débit cardiaque (mais de façon beaucoup moins prononcée que pour le groupe II ou pour des sujets normaux). La fréquence cardiaque augmente et on observe une diminution de volume d'éjection systolique. En outre, la pression ventriculaire gauche de fin de diastole reste stable ou diminue durant l'épisode angineux. Cependant, une augmentation de la pression ventriculaire télédiastolique a également été observée (COHEN et coll., 1965).

c)- Angine de poitrine déclenchée par entraînement électrique de l'oreillette droite.

Depuis peu de temps, l'entraînement électrique de l'oreillette droite a été employé pour provoquer artificiellement une crise d'angine de poitrine (FRIE-SINGER et coll., 1967 ; PITT et coll., 1968 ; PARKER et coll., 1968 ; LEIGHTON et coll., 1969 ; LINHART et coll., 1969 ; PARKER et coll., 1969 ; DWYER et coll., 1970).

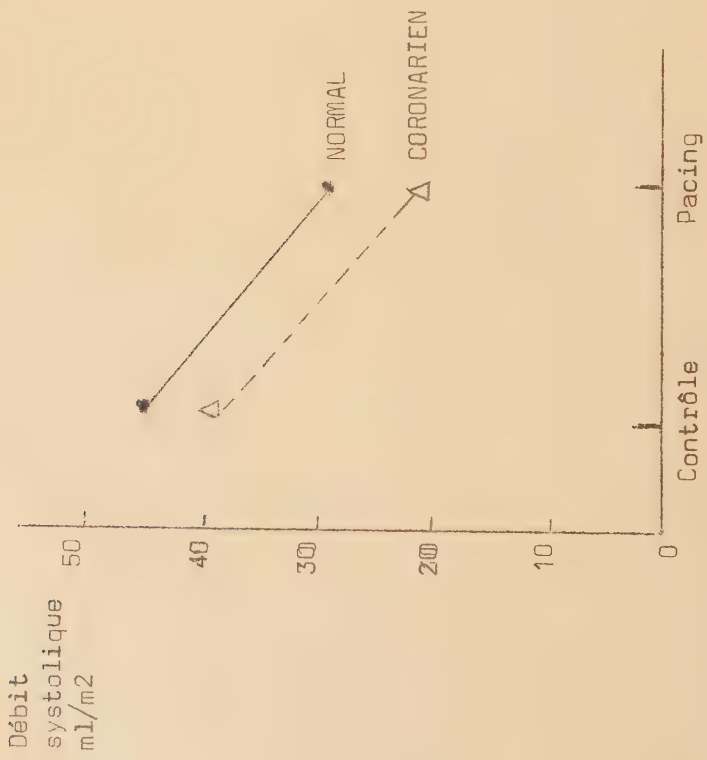
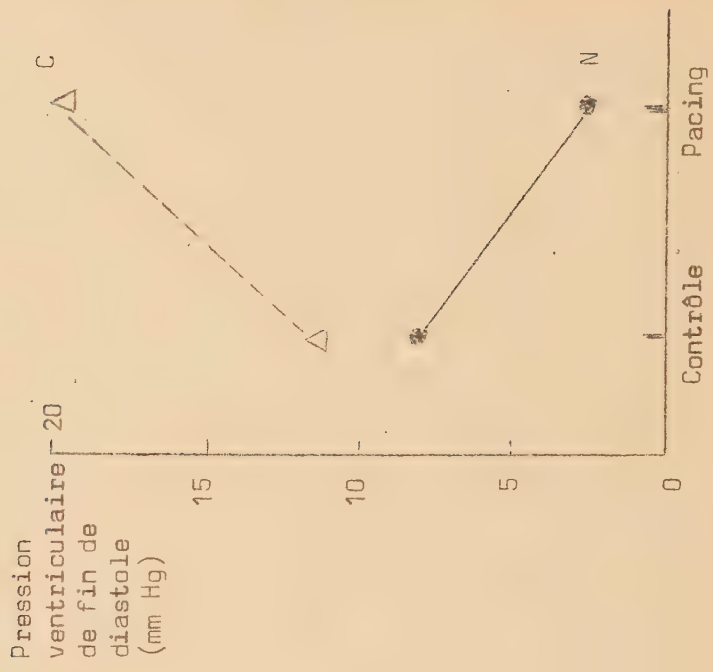
La technique consiste à introduire dans l'oreillette droite, quelquefois dans le sinus coronaire, un cathéter muni à son extrémité d'électrodes bipolaires. Par stimulation électrique, on peut augmenter la fréquence du coeur. En général, la fréquence cardiaque est augmentée progressivement et par palier jusqu'à l'apparition de la douleur angineuse et des modifications électrocardiographiques. La fréquence cardiaque nécessaire pour le déclenchement de la crise se situe entre 130 et 160 battements/minute. L'avantage de cette méthode est qu'en précipitant la crise d'angine de poitrine par la seule augmentation de la fréquence du coeur, il est possible d'étudier la fonction ventriculaire gauche et le métabolisme du myocarde sans avoir les changements hémodynamiques et métaboliques qui accompagnent l'exercice.

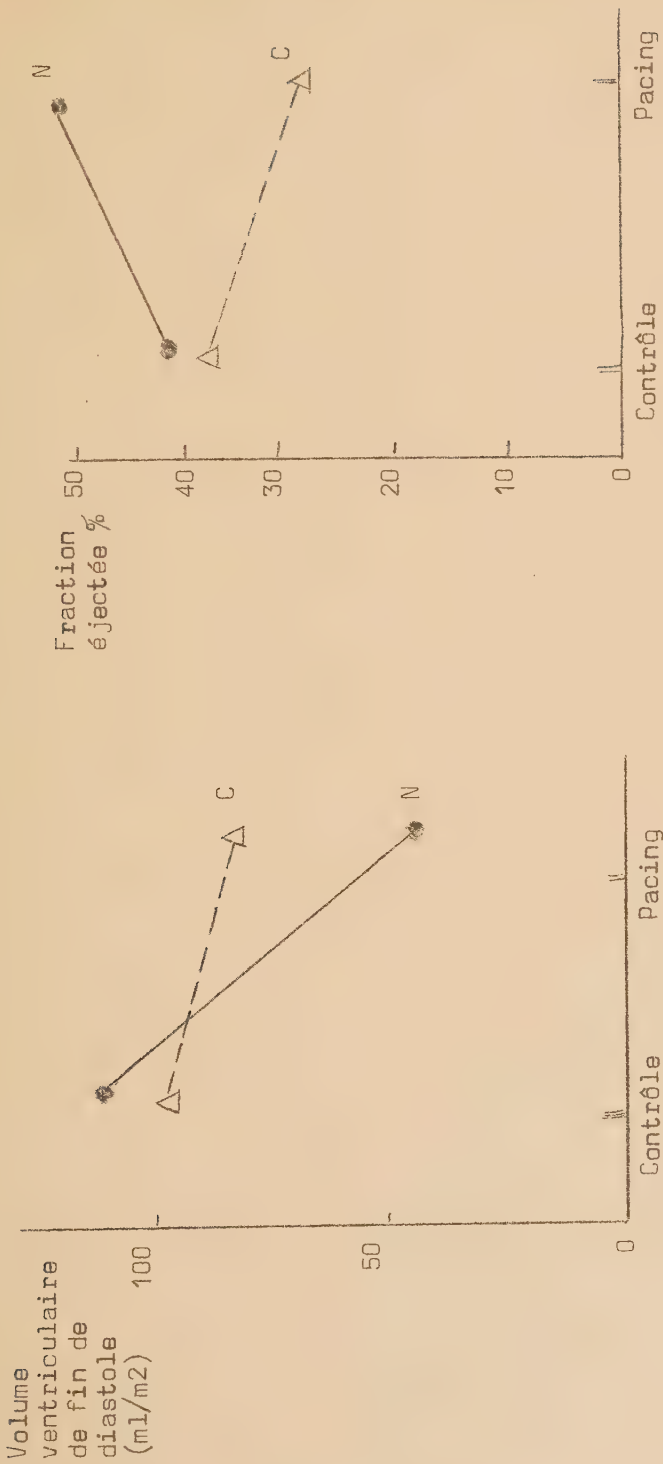
Il a été montré que l'augmentation de la fréquence cardiaque chez le coronarien met en évidence l'insuffisance de sa "réserve coronaire". (FRIESINGER et coll., 1967 ; CHENG, 1968 ; LAU et coll., 1968 ; PITT et coll., 1968). On observe une dépression du segment ST de l'électrocardiogramme avec ou sans développement de la crise d'angine de poitrine. Celle-ci intervient généralement après les modifications électrocardiographiques. Cette séquence est très reproductible pour un patient donné (LAU et coll., 1968 ; PITT et coll., 1968).

Chez le sujet normal, une augmentation similaire de la fréquence cardiaque ne provoque pas de changements de la pression artérielle. Le débit cardiaque reste constant. Le débit systolique et la pression ventriculaire gauche de fin de diastole diminuent. Chez les coronariens qui ne développent pas de crise pendant l'accélération cardiaque, le comportement hémodynamique est comparable aux sujets normaux (ROSS et coll., 1965 ; BENCHIMOL et coll., 1966). Au moment de la douleur, il se produit, de façon non constante mais très fréquemment, une augmentation de la pression ventriculaire de fin de diastole qui peut être accompagnée d'une augmentation de la pression artérielle et occasionnellement du débit cardiaque (LINHART et coll., 1969). La vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche augmente, mais cette augmentation est moindre chez les angineux. Le volume sanguin ventriculaire de fin de diastole diminue, mais de façon moins importante que chez le sujet normal. De plus, la crise d'angine de poitrine peut s'accompagner d'une augmentation du volume ventriculaire de fin de diastole. En outre, durant l'entraînement électrique de l'oreillette, les sujets normaux montrent une diminution simultanée du travail systolique et du volume ventriculaire de fin de diastole. Au contraire, chez les angineux, la diminution du travail systolique due à l'augmentation de la fréquence cardiaque ne s'accompagne pas de la diminution appropriée du volume ventriculaire. La courbe (travail systolique / volume ventriculaire) se décale vers la droite et indique une dépression myocardique (DWYER et coll., 1970).

Cependant, douleur et dépression du segment ST peuvent intervenir sans modifications significatives des facteurs hémodynamiques. De même, la réponse cardio-vasculaire à l'exercice est presque toujours anormale, même en l'absence de douleur. (MESSER et coll., 1963 ; PARKER et coll., 1968 ; FOSTER et REEVES, 1964 ; LINHART et WHEAT, 1967).

En résumé, les signes cliniques et hémodynamiques de la crise d'angine de poitrine peuvent être expliqués sur la base d'une insuffisance ventriculaire gauche. Cette conception avait d'ailleurs été proposée par MÜLLER et RORVICK, dès 1958.





Effets de l'entraînement électrique de l'oreillette droite sur le débit systolique, la pression ventriculaire de fin de diastole, le volume ventriculaire de fin de diastole et la fraction éjectée chez l'homme normal Δ et chez un groupe de coronariens Δ (Dwyer E.D., Circulation 1970, 42, 1111).

Chapitre II

METABOLISME CARDIAQUE

- I - POSSIBILITES D'ETUDE DU METABOLISME CARDIAQUE CHEZ L'HOMME.
- II - LES PRINCIPAUX DETERMINANTS DE LA CONSOMMATION EN OXYGENE DU COEUR.
- III - ANGINE DE POITRINE ET METABOLISME CARDIAQUE.

I - POSSIBILITES D'ETUDE DU METABOLISME CARDIAQUE ***** CHEZ LES CORONARIENS. *****

1° - Le cathétérisme du sinus coronaire.

Les possibilités d'étude du métabolisme cardiaque chez l'homme sont limitées. Toutefois, il est possible d'obtenir quelques renseignements sur le métabolisme du coeur par le fait que le drainage veineux de la plus grande partie de la masse musculaire ventriculaire gauche se fait par le sinus coronaire qui peut être facilement cathétérisé. Actuellement, il est seulement possible de mesurer la différence artério-veineuse coronaire de l'oxygène, des substrats, des électrolytes et des produits du métabolisme cardiaque. Bien que de telles techniques semblent simplistes pour les biochimistes, elles ont permis de rassembler certains faits expérimentaux importants, concernant tout particulièrement la physio-pathologie de l'angine de poitrine.

La cathétérisation du sinus coronaire est pratiquement atraumatique. Les incidents de cathétérisation (arythmies ou même perforation) sont très rares. La cathétérisation se fait à partir de la veine antécubitale gauche. Certains utilisent la projection fluoroscopique frontale ; d'autres préfèrent l'emploi de la projection oblique antérieure droite. Chez l'homme, la cathétérisation du sinus coronaire se fait facilement dans 95 % des cas. Le cathéter peut être laissé dans le sinus coronaire pendant au moins 8 heures et sans doute beaucoup plus longtemps en vérifiant périodiquement sa position.

Lorsque le myocarde ventriculaire gauche est normal ou lorsqu'il est affecté par un processus pathologique diffus, le sang veineux coronaire effluent est homogène. Dans le cas d'athérosclérose coronaire où le débit sanguin et le métabolisme cardiaque varient selon la région musculaire, le sang veineux coronaire est hétérogène (COHEN et coll., 1966). En présence d'un athérome coronaire localisé, il est nécessaire d'obtenir des échantillons de sang veineux relativement sélectifs en plaçant le cathéter à différents points du système veineux coronaire (HERMAN et coll., 1967). Par exemple, si l'artère coronaire antérieure descendante gauche est occluse, les régions myocardique antéroseptale et latérale sont pratiquement ischémiques. La veine cardiaque antérieure interventriculaire draine une large part de cette région. Son effluent peut être capté si le cathéter du sinus coronaire est avancé jusque dans la grande veine cardiaque.

2°- Mesures métaboliques possibles chez l'homme. L'extraction des substrats.

a)- L'oxygène.

Les observations expérimentales ont indiqué qu'une réduction du débit sanguin coronaire provoque une réduction immédiate dans la saturation en oxygène

du sang veineux coronaire. La situation est cependant différente en présence d'athérosclérose coronaire. La distribution du débit sanguin coronaire est telle, que souvent la saturation en oxygène du sang veineux coronaire n'est pas modifiée. A l'exercice cependant, la concentration en oxygène du sang veineux coronaire s'abaisse, alors qu'elle reste stable chez les sujets sains.

b)- Le glucose.

EVANS (1939) a démontré l'utilisation du glucose par le coeur. Expérimentalement, il a été montré (BRACHFELD et SCHEUER, 1967) que le coeur ischémique augmente sa consommation en glucose. Cela est difficile à détecter chez l'homme, car le degré d'ischémie n'est probablement pas assez grand pour obtenir une augmentation de l'extraction du glucose. D'autre part, les méthodes analytiques courantes ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter avec une précision satisfaisante une augmentation de l'extraction (la différence artério-veineuse est de 1 à 5 mg %). En outre, la possibilité de détecter une augmentation dans l'utilisation myocardique du glucose dans une aire myocardique ischémique est limitée par le faible débit sanguin au niveau de la zone ischémique, de sorte que l'anomalie locale ne peut être détectée par un prélèvement de sang veineux coronaire qui dilue considérablement le sang veineux venant de la zone ischémique.

c)- Les acides gras libres.

Les acides gras libres sont extraits par le muscle cardiaque en proportion de leur concentration plasmatique, mais il y a aussi probablement une production d'acides gras libres par le myocarde (MOST et coll., 1969). Théoriquement, l'anoxie complète doit arrêter la respiration mitochondriale et bloquer l'utilisation et l'extraction des acides gras libres par le coeur. L'occlusion coronaire est la seule situation, chez le coronarien, qui peut provoquer l'anoxie complète d'un segment de myocarde. Il n'a pas été possible de détec-

ter l'absence ou la diminution de l'utilisation des acides gras libres, car le drainage veineux des aires anoxiques vers le sinus coronaire semble très faible; s'il y a seulement ischémie, l'utilisation des acides gras libres est normale ou réduite. Il a été montré que, dans les segmsnts ischémiques, il pouvait se produire une extraction myocardique sans utilisation du fait du déficit en oxygène (SCHEUER et BRACHFELD, 1966).

d)- Production de lactate.

Normalement, le coeur extrait et utilise les lactates et pyruvates. Dans le cas d'un déficit dans l'apport en oxygène, il se produit une glycolyse et la concentration cellulaire en lactate augmente. Le lactate diffuse alors dans l'espace extracellulaire et dans les capillaires, et par suite la concentration dans le sang veineux coronaire augmente. Il a été montré que l'augmentation de la demande en oxygène du myocarde peut, chez les coronariens, provoquer une production de lactate par le coeur (COHEN et coll., 1966). La production de lactate est un phénomène sélectif et apparaît seulement dans les parties musculaires ischémisées (HERMAN et coll., 1967). Ces anomalies métaboliques peuvent être provoquées chez le coronarien par l'entraînement électrique du coeur, par la perfusion intraveineuse d'isoprénaline ou adrénaline. Cette production de lactate peut être abolie par la revascularisation chirurgicale (GORLIN et TAYLOR, 1969).

e)- Le rapport lactate/pyruvate.

Les cliniciens ont fait un emploi intensif du rapport lactate/pyruvate. Dosant l'acide lactique et pyruvique dans le sang artériel et veineux coronaire, ils calculent "l'excès de lactate" ou le potentiel d'oxydo-réduction (HUCKABEE, 1958 ; GUDJARNASON et BING, 1962). L'anoxie myocardique est associée avec la formation d'un excès de lactate et d'un potentiel redox négatif. L'emploi des calculs dérivés du rap-

port lactate/pyruvate du sang peuvent indiquer une anaérobiose si la membrane cellulaire cardiaque est librement perméable aux ions lactate et pyruvate, et si le rapport cytoplasmique NADH^2/NAD qui régule le rapport cytoplasmique lactate/pyruvate est contrôlé par l'état d'oxygénation intracellulaire. Malgré toutes les objections qui ont été faites, la validité du rapport lactate/pyruvate a été récemment supportée par son emploi chez les malades coronariens, chez lesquels il a été mis en évidence une relation entre les changements électrocardiographiques et la production régionale myocardique de lactate (GORLIN, 1965 ; HERMAN et coll., 1967).

f)- Les ions.

Il a été montré expérimentalement et cliniquement que l'ischémie pouvait provoquer une décharge myocardique de potassium, de sorte que le taux plasmatique du sang veineux coronaire devient supérieur au taux plasmatique artériel. Cela intervient dans l'infarctus du myocarde et également au cours de la crise d'angine de poitrine.

o

o o

II - LES DETERMINANTS DE LA CONSOMMATION EN OXYGENE ***** DU COEUR. *****

Le coeur est un organe aérobie. En état stable, la détermination de la consommation en oxygène du coeur donne une mesure précise du métabolisme total de l'organe. Il est bien connu depuis plusieurs années que le métabolisme du coeur arrêté représente seulement une petite fraction du métabolisme d'un coeur battant. En effet, la consommation en oxygène du coeur varie entre 8 et 15 ml O₂/minute pour 100 g de myocarde ; cette consommation tombe à 2 ml O₂/minute pour 100 g si le coeur ne se contracte pas (Mc KEEVER et coll., 1958). Cette quantité d'oxygène nécessaire pour le métabolisme normal des cellules cardiaques, en dehors de toutes contractions, est environ 20 % de la consommation d'un coeur se contractant.

I/- LES BESOINS EN OXYGENE DE LA DEPOLARISATION MYOCARDIQUE.

Le processus contractile du coeur qui est initié par la dépolarisation électrique des cellules myocardiques est complexe. Les besoins en oxygène pour l'activité électrique du coeur ont été peu étudiés, mais semblent minimes. En effet, la quantité d'oxygène nécessaire pour l'activation électrique du coeur est d'environ 0,5 % de la quantité d'oxygène totale consommée (KLORKE et BRAUNWALD, 1966).

II/- FACTEURS DETERMINANT LA CONSOMMATION EN OXYGENE DU COEUR.

Les facteurs les plus importants qui interviennent dans la consommation en oxygène du coeur sont la tension intramyocardique, qui est déterminée par la pression, le volume sanguin intraventriculaire et la masse myocardique, la fréquence cardiaque et l'état contractile du coeur, qui est caractérisé par la rela-

tion force-vélocité du myocarde, en particulier par la vitesse maxima de raccourcissement des éléments contractiles (V. max.).

1°- Tension intramyocardique et consommation d'O₂ cardiaque.

En 1915, EVANS et MATSUOKA, en employant une préparation coeur-poumon de chien, étudient les relations entre pression ventriculaire, volume d'éjection systolique, volume du coeur et consommation d'oxygène. Ils observent qu'une augmentation du travail cardiaque par élévation de la pression artérielle consomme plus d'oxygène qu'une augmentation de travail consécutive à une élévation du volume d'éjection systolique.

SARNOFF et coll. étudient les effets de l'augmentation progressive de la pression artérielle sur la consommation en O₂ cardiaque, à différents niveaux de débit cardiaque, la fréquence du coeur étant maintenue constante. Il apparaît qu'il n'y a pas de relation simple entre le travail cardiaque (calculé comme le produit de la pression et du volume d'éjection systolique) et la consommation en oxygène du coeur. Par exemple, pour une consommation d'O₂ de 15 ml/min., le travail/minute peut varier de 1,5 à 7 kg.m./minute selon le niveau de débit cardiaque.

Depuis quelques années, on a trouvé une relation entre la consommation en oxygène du coeur et l'index tension-temps (SARNOFF et coll., 1958) qui est l'aire sous la courbe de la pression ventriculaire gauche ou l'index d'effort cardiaque (KATZ et FEINBERG, 1958) qui est le produit de la pression ventriculaire systolique et de la fréquence du coeur.

Plus récemment (MONROE et FRENCH, 1961 ; GRAHAM et coll., 1968), on a souligné que la tension était une fonction directe du rayon intraventriculaire et de la pression. Connaissant le volume ventriculaire de fin de diastole, donc le rayon (si on assimile le ventricule à une sphère), il devient possible de calculer la tension isovolumétrique maximum.

En dépit des études relatant une relation étroite entre la pression intraventriculaire, la tension myocardique et la consommation en oxygène du coeur, il apparaît que cette tension n'est pas le seul facteur important. En effet, GREGG (1963) observe, chez le chien éveillé, que la consommation en oxygène du coeur montre peu de corrélation avec l'index tension-temps, lors de l'exercice ou de la stimulation sympathique. D'autre part chez l'homme, lors d'une perfusion veineuse d'isoprénaline, les variations dans la consommation en O_2 cardiaque ne sont pas en relation avec les modifications de l'index tension-temps (KRASNOW et coll., 1964). En outre, chez le chien, la stimulation électrique du coeur provoque une augmentation de la consommation d' O_2 cardiaque et une diminution de l'index tension-temps (ROSS et coll., 1965).

2°- Etat contractile et consommation d' O_2 cardiaque.

La vitesse de la contraction influence la consommation d'oxygène du coeur. Chez le chien en "bypass" du ventricule droit, chez lequel la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit systolique sont contrôlés, l'administration de noradrénaline, de calcium ou encore la stimulation électrique provoquent une augmentation importante de la consommation d'oxygène et de la vitesse d'éjection systolique, de la vitesse de raccourcissement des fibres contractiles, de la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche (dp/dt). Bien que la consommation en oxygène du coeur augmente, l'index tension-temps diminue, du fait du raccourcissement de la durée de l'éjection.

De ces observations, il est conclu que la vitesse de contraction du myocarde, qui reflète l'état contractile du coeur, est un déterminant majeur de la consommation en oxygène du myocarde (ROSS et coll., 1965 ; SONNENBLICK et coll., 1965).

Cependant, cela paraît être en contradiction avec l'action des glucosides cardiotoniques qui aug-

mentent la vitesse de la contraction et la contractilité myocardique (SONNENBLICK et coll., 1966 ; SPANDEL et coll., 1966), sans pour cela augmenter la consommation en oxygène du cœur (SARNOFF et coll., 1964). Sur le cœur normal, dont le volume cardiaque est relativement petit, l'acétylstrophantidine augmente la consommation en oxygène du cœur. Cette augmentation est accompagnée par une forte augmentation de la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques qui se produit sans modifications importantes du volume ventriculaire de fin de diastole. Au contraire, lorsque la contractilité du ventricule est déprimée, la pression ventriculaire gauche de fin diastole s'élève. Dans ce cas, l'acétylstrophantidine ne modifie pas la consommation en oxygène du cœur, bien que la contractilité augmente. Il se produit une diminution importante du volume ventriculaire et par conséquent la tension intramyocardique diminue alors que l'état contractile augmente.

On voit donc, dans ce cas, apparaître les effets relatifs de deux facteurs qui agissent en sens opposé sur la consommation en oxygène du cœur ; la tension est réduite, car l'augmentation de contractilité diminue le volume ventriculaire. Cette diminution de la tension tend à réduire la consommation d'oxygène, mais cette diminution est sans doute compensée par l'amélioration de la contractilité qui, de son côté, tend à augmenter la consommation en oxygène du cœur. Le résultat de ces deux effets opposés est que la consommation d'oxygène reste stable ou peut même se réduire chez l'insuffisant cardiaque : ce qui montre que l'économie d'oxygène surpasse la dépense due à l'augmentation de la contractilité. Cliniquement, ce fait peut aussi expliquer l'amélioration occasionnelle de l'angine de poitrine observée chez les insuffisants cardiaques traités par les digitaliques.

Importance relative de la tension et de la contractilité dans la consommation d'oxygène cardiaque.

Cette étude a été réalisée en utilisant une préparation ventriculaire gauche isovolumétrique (GRAHAM

et coll., 1968) dans laquelle la tension peut être modifiée pour un état contractile stable. De façon inverse, l'état contractile peut être augmenté et la tension stabilisée. Dans ces études, le chien est placé en "bypass" cardio-pulmonaire total. De façon à contrôler le volume ventriculaire, un ballon en latex est placé dans le ventricule gauche ; ce ballon est rempli par différents volumes de sérum physiologique et la consommation d'oxygène du coeur est mesurée au même état contractile en augmentant progressivement le volume ventriculaire. On perfuse alors de la noradrénaline de façon à augmenter la contractilité ; lorsqu'un état stable est atteint, le volume ventriculaire gauche est diminué de façon à réduire progressivement la tension en déterminant simultanément la consommation en oxygène du coeur. La fréquence cardiaque est toujours gardée constante.

De ces expériences, il est conclu que la consommation en oxygène du coeur peut s'élever fortement, en augmentant soit la tension, soit la contractilité. Par exemple, pour augmenter la consommation d'oxygène de 50 %, il faut augmenter la tension de 83 % ou la contractilité de 42 %. Il semble donc que l'état contractile soit un déterminant majeur de la consommation en oxygène du coeur.

3°- Fréquence cardiaque et consommation d'oxygène.

Il est bien établi que la fréquence cardiaque influence fortement la consommation en oxygène du coeur et, par conséquent, le débit sanguin coronaire. Chez l'homme normal, grâce à l'entraînement électrique du coeur, cela peut être facilement mis en évidence. Il en est de même chez les angineux, chez lesquels cette tachycardie peut également induire une production de lactate par le coeur. En outre, au cours de l'exercice, la tachycardie intervient pour une grande part dans l'augmentation de la consommation en oxygène du coeur. Ces points seront repris dans le chapitre consacré à l'angine de poitrine et au métabolisme cardiaque.

4°- Implications cliniques et physio-pathologiques
dans l'angine de poitrine.

L'analyse des facteurs intervenant dans la consommation en oxygène du cœur peut être une approche du traitement de l'angine de poitrine. On considère l'angine de poitrine comme la conséquence d'une oxygénation inadéquate du myocarde. La thérapeutique idéale serait d'augmenter le débit sanguin coronaire en diminuant les besoins en oxygène du cœur. La demande en oxygène peut être réduite en diminuant la pression artérielle et le volume ventriculaire, ce que réalise la nitroglycérine. D'autre part, la contractilité et la fréquence cardiaques peuvent être diminuées par les agents β bloqueurs, en particulier le propranolol. Depuis quelques années, on a employé, pour le traitement de la crise d'angine de poitrine, la stimulation électrique des nerfs du sinus carotidien. Cette stimulation réduit la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité myocardique en baissant le tonus sympathique et en augmentant le tonus vagal. La consommation en oxygène du cœur est réduite. Cette stimulation provoque la disparition de la crise d'angine de poitrine provoquée par l'exercice et permet au patient de continuer l'exercice.

III - ANGINE DE POITRINE ET METABOLISME CARDIAQUE.

1°- Débit coronaire et myocardique, métabolisme du myocarde au repos et au cours de la crise d'angine de poitrine provoquée par l'exercice.

a)- Débit sanguin coronaire et myocardique.

Les méthodes variées de mesure du débit sanguin coronaire ont été dans l'impossibilité de démontrer, chez les coronariens, une réduction de débit sanguin chez les patients au repos (ROWE et coll., 1969). En outre, les études relatant la réponse coronaire à différents "stress" comme l'exercice, l'isoprotérénol ou l'adrénaline, utilisés pour augmenter la demande en oxygène du myocarde, ont été incapables de démontrer un abaissement de débit sanguin chez les coronariens (COHEN et coll., 1966 ; SULLIVAN et GORLIN, 1967). En dépit de ces recherches négatives, le concept que l'ultime base des conséquences métaboliques, électrocardiographiques et hémodynamiques de l'artériosclérose coronaire est une réduction relative du débit sanguin par rapport à la demande du myocarde, est toujours largement acceptée.

Il y a une apparente discordance entre l'impossibilité de démontrer une insuffisance de débit sanguin et les mesures indirectes, comme la production de lactate et les modifications électrocardiographiques de type ischémique qui prouvent un débit sanguin inadéquat. Cette discordance est peut-être d'ordre méthodologique. Le développement des techniques utilisant les éléments marqués, en particulier l'utilisation du $Cl\ Rb^{84}$, permet de mesurer un débit sanguin myocardique capillaire et non plus un débit sanguin coronaire (Mc HENRY et KNOEBEL, 1967). Dans ces conditions, KNOEBEL et coll. (1971) étudient les modifications du débit sanguin myocardique au cours de différents stress, en particulier lors de perfusion intraveineuse d'isoprénaline chez des patients normaux et des coronariens. L'isoprénaline est incapable d'augmenter le débit sanguin tissulaire des sujets ayant une atteinte

sévère des coronaires. Il semble donc que, chez les coronariens, il y a une différence entre débit sanguin coronaire et débit sanguin myocardique. L'augmentation de la demande en oxygène du myocarde se traduit alors par une augmentation normale du débit sanguin coronaire sans élévation simultanée et suffisante du débit sanguin myocardique.

b)- Oxygène veineux coronaire.

Il semble difficile de mettre en évidence des variations importantes du contenu en oxygène du sang veineux coronaire. Certains auteurs ont trouvé que, chez les coronariens, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire s'abaissait au cours de l'exercice. BOURASSA et coll. (1969) trouvent des variations non significatives.

c)- Métabolisme lactique.

La production de lactate par le myocarde, mesurée à partir de la différence artério-veineuse, est une évidence directe de l'ischémie myocardique chez les coronariens. L'ischémie est usuellement localisée et l'échantillon de sang veineux coronaire représente le sang mêlé de différentes parties du muscle cardiaque. Par suite de la dilution du sang, on peut observer une diminution du coefficient d'extraction du lactate (COHEN et coll., 1966 ; HERMAN et coll., 1967).

C'est ainsi que, chez les sujets normaux au repos, l'extraction myocardique du lactate est d'environ 20 %. Chez les coronariens au repos, l'extraction est réduite et inférieure à 10 %. Enfin, même au repos, on a pu mettre en évidence une production de lactate par le coeur (BOURASSA et coll., 1969 ; PARKER et coll., 1969).

L'exercice, qui est une forme naturelle de "stress", produit une élévation importante du lactate dans le sang artériel et veineux coronaire. Chez les angineux, le taux de lactate dans le sang artériel est significati-

vement plus élevé. Chez l'homme normal et chez les coronariens (qui n'ont pas développé de crise douloureuse à l'exercice), on observe une augmentation dans l'extraction myocardique des lactates qui est d'environ 30 %. Chez les angineux, l'extraction lactique est anormale pendant l'exercice, en augmentation seulement de 8 % (PARKER et coll., 1969), et l'on peut, chez certains sujets, mettre en évidence une production myocardique du lactate.

2°- Crise d'angine de poitrine déclenchée par l'entraînement de l'oreillette droite.

a)- Débit sanguin coronaire.

CONTI et coll. (1970), en mesurant le débit sanguin coronaire chez les coronariens par la méthode au Xe 133, ne trouvent pas de différence, au repos, avec les valeurs trouvées chez l'homme normal.

La tachycardie induite par "pacing" provoque, chez tous les coronariens, une augmentation du débit coronaire. Certains ont une crise d'angine de poitrine (Groupe I) pendant l'entraînement électrique ; d'autres n'ont pas de crise (Groupe II). Cette augmentation du débit sanguin coronaire est plus importante dans le groupe I que dans le groupe II.

b)- Oxygène veineux coronaire.

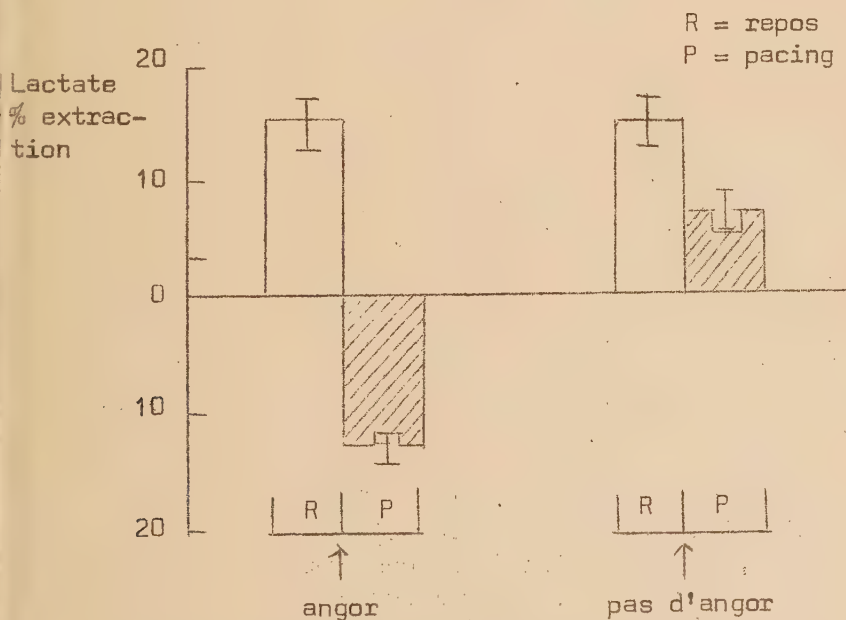
Lorsque l'élévation de la fréquence cardiaque provoque une crise d'angine de poitrine, on observe une diminution notable du contenu en oxygène du sang veineux coronaire et la consommation en oxygène du coeur augmente fortement. Il semble donc que la crise d'angine de poitrine s'accompagne d'une augmentation anormalement élevée de la consommation en oxygène du coeur.

c)- Les lactates.

Chez les sujets normaux, la concentration en lactate du sang artériel et veineux coronaire ne varie

pas au cours du "pacing" et il n'y a pas de changement dans le coefficient d'extraction.

Au cours du "pacing", il se produit chez les coronariens des modifications importantes. En effet, la plupart des patients qui développent une crise d'angine de poitrine ont une concentration de lactate plus importante dans le sang veineux coronaire que dans le sang artériel : il y a donc production myocardique de lactate (CONTI et coll., 1970 ; HELFANT et coll., 1970). Chez les coronariens qui ne développent pas d'angor durant la tachycardie électrique, il se produit une diminution du coefficient d'extraction myocardique du lactate (PARKER et coll., 1969 ; CONTI et coll., 1970). Ces anomalies du métabolisme des lactates sont démontrées avec une régularité beaucoup plus grande dans l'angor provoqué par "pacing" que dans celui provoqué par l'exercice ou l'isoprotérénol.



Extraction myocardique des lactates chez les coronariens au cours du "pacing" (HELGANT et coll., Circulation, 1970, 42, 601).

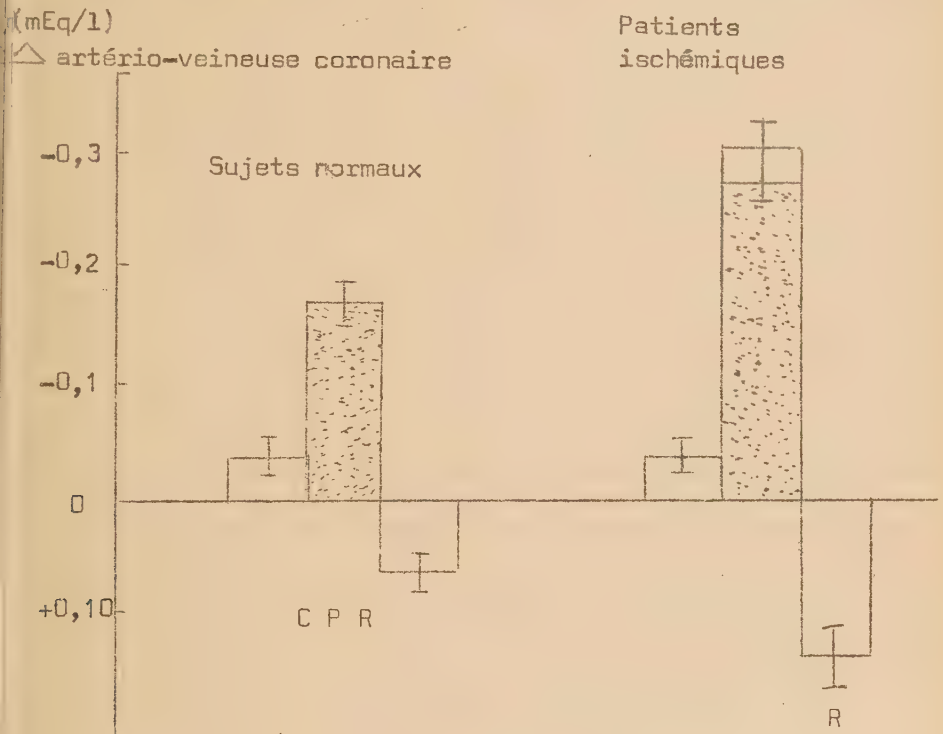
Certains auteurs (PARKER et coll., 1969) suggèrent une corrélation entre le métabolisme anaérobie mis en évidence par les modifications du métabolisme des lactates et les modifications électrocardiographiques observées. Cette corrélation est pourtant contestée (HELFANT et coll., 1970). Cependant, il semble bien exister une relation entre les modifications électrocardiographiques et les modifications du métabolisme lactique myocardique régional, étudié par cathétérisation sélective des veines cardiaques dont le sang représente le drainage veineux de portions limitées et définies du myocarde (HERMAN et coll., 1967).

d)-Le potassium.

Chez les sujets normaux et chez les coronariens qui n'ont pas d'angor au cours du "pacing", la concentration plasmatique de potassium est stable dans le sang artériel et veineux. La différence artério-veineuse est très petite ($0,03 \text{ mEq/l/K}^+$). Avec la tachycardie électrique, la concentration plasmatique du sang veineux coronaire augmente brusquement et dépasse le niveau artériel qui reste stable pendant cette période. Cette différence artério-veineuse négative persiste en diminuant progressivement pendant l'entraînement électrique. A l'arrêt du pacing, il se produit une brusque diminution du potassium veineux coronaire qui indique un captage myocardique. Durant le pacing, on n'observe pas de changement significatif dans les concentrations plasmatiques du sodium et du lactate au niveau du sang artériel et veineux coronaire.

Chez les angineux, l'entraînement électrique de l'oreillette droite provoque, comme chez les sujets normaux, une élévation de la concentration plasmatique de potassium du sang veineux coronaire ; cependant, la différence artério-veineuse négative devient significativement plus importante, indiquant une décharge potassique qui est associée avec une production myocardique de lactate. A l'arrêt du "pacing", le

captage est également plus grand (PARKER et coll., 1970).



Moyenne des différences artério-veineuses coronaires en potassium chez deux groupes de sujets.

Dans le groupe ischémique, la différence artério-veineuse en potassium est significativement plus importante pendant la période de "pacing" que chez les sujets normaux (C = contrôle ; P = pacing ; R = arrêt du pacing). (PARKER et coll., Circulation, 1971, 42, 205-217).

Il est difficile d'évaluer la perte myocardique de potassium, car les auteurs n'ont pas mesuré le débit coronaire, mais la perte est, de toute évidence, plus grande que ne le montre la différence artério-veineuse, car le débit coronaire augmente pendant

l'entraînement électrique. Des changements similaires dans la balance potassique du myocarde ont été observés sur diverses préparations animales : muscle papillaire de chien (LANGER et coll., 1966), coeur isolé de lapin et de chien (WOOD et coll., 1958 ; GERLINGS et GILMORE, 1969), sur l'animal entier (GRUPP et coll., 1967). Il a été montré (HAJDU, 1953) que le temps nécessaire au potassium pour pénétrer dans les cellules était diminué par la tachycardie. La diminution du temps diastolique freinerait la pénétration cellulaire du potassium, car on trouve une relation entre l'augmentation de la fréquence cardiaque et la perte potassique (LANGER, 1968). Cependant, ce mécanisme ne rend pas compte du fait que la perte potassique n'est pas soutenue et diminue avec le temps au cours de la tachycardie, aussi bien chez le chien (GILMORE et CERLINGS, 1969) que chez l'homme normal ou l'angineux (PARKER et coll., 1970). D'autre part, une perte myocardique en potassium a été aussi démontrée dans d'autres circonstances hémodynamiques telles que l'augmentation de la pré et aussi postcharge ventriculaire (SARNOFF et coll., 1963 ; GILMORE et GERLINGS, 1968).

L'oxygène est un déterminant important de la balance du potassium dans les tissus. L'hypoxie cause une déplétion potassique au niveau du cerveau (DIXON, 1949), du ventricule (CONN, 1956) ; on a observé une déplétion du potassium myocardique au cours de l'infarctus, aussi bien chez le chien (CUMMINGS, 1960 ; JENNINGS et coll., 1964) que chez l'homme (ISERI et coll., 1952). La ligature d'une artère coronaire augmente, chez le chien, la concentration plasmatique du potassium du sang veineux coronaire (CHERBAKOFF et coll., 1957 ; PRINZMETAL et coll., 1961). Il a été aussi montré que la réduction du débit sanguin coronaire intensifie et prolonge la perte myocardique de potassium provoquée par la tachycardie. Il est probable qu'il se produit un échange équimoléculaire entre le potassium et le sodium, mais la sensibilité des méthodes de dosage du sodium n'est pas suffisante pour pouvoir détecter de tels changements.

Chapitre III

PARTIE EXPERIMENTALE

ACTIONS CARDIO-PULMONAIRES DE LA NITROGLYCERINE CHEZ LE CHIEN

INTRODUCTION

Pendant des années, la nitroglycérine a été considérée comme un vaso-dilatateur coronarien, sur la base de résultats pharmacologiques maintenant dépassés. Avec le développement des techniques de mesure du débit sanguin coronaire, il ne fait plus de doute aujourd'hui que la nitroglycérine ne provoque que des modifications mineures du débit sanguin coronaire, aussi bien chez le chien que chez l'homme normal ou l'angineux.

Tout au plus peut-on observer une augmentation fugace, suivie d'une diminution peu importante. Une action aussi discrète n'est pas suffisante pour rendre compte de l'action anti-angineuse de la trinitrine.

La nitroglycérine, en administration sublinguale chez l'homme, abaisse fortement la pression artérielle. Cette action hypotensive, longtemps négligée et encore peu prise en considération, ne peut être analysée que par cathétérisme artériel. Pourtant, cette diminution de la pression artérielle est importante, puisqu'elle atteint 20 mm Hg sur la pression moyenne et 30 mm Hg sur la pression systolique.

En outre, il est connu depuis longtemps que la nitroglycérine provoque une diminution du débit cardiaque et systolique, ainsi qu'une baisse de la pression artérielle pulmonaire.

Ces faits suggèrent une diminution du retour veineux, accompagnée d'une diminution de la pré et postcharge ventriculaire. Aussi, dans la présente expérimentation, nous avons analysé les actions cardio-pulmonaire de la trinitrine, et tout particulièrement son action sur la fonction ventriculaire gauche.

■

o o

M E T H O D E E X P E R I M E N T A L E

L'expérimentation a été effectuée chez le chien anesthésié au pentobarbital (30 mg Kg I.V.).

I - DETERMINATION DU DEBIT CARDIAQUE.

La pression artérielle est mesurée au niveau aortique au moyen d'un capteur Statham. Un cathéter est inséré sous contrôle fluoroscopique dans l'artère pulmonaire, de façon à mesurer la pression. Le débit cardiaque est mesuré par thermodilution (FEGLER, 1954; GOODYER et coll., 1959 ; EVONUK et coll., 1961). Une thermistance est introduite sous contrôle fluoroscopique dans la crosse aortique, à 10-15 mm de la valvule. Du sérum physiologique (de 6 à 10 ml) à température du laboratoire est injecté dans l'artère pulmonaire. Les surfaces des courbes de dilution sont obtenues par la formule de Wood (WILLIAMS et coll., 1966) et le débit cardiaque calculé par la formule de Stewart Hamilton.

II - ETUDE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.

1 - Volume ventriculaire.

Le volume sanguin ventriculaire est déterminé par la méthode de thermodilution (RAPAPORT et coll., 1962 ; ROLETT et coll., 1964 ; RAPAPORT, 1966). Une thermistance est introduite dans la crosse de l'aorte, de façon à mesurer la température intravasculaire. Du sérum physiologique, à température du laboratoire, est injecté dans le ventricule gauche au moyen d'un cathéter, et les variations de température dans l'aorte ascendante sont enregistrées. On mesure les rapports de température (K) entre les battements successifs. Le volume ventriculaire de fin de diastole (E D V) est calculé d'après la formule :

$$E D V = \frac{S V}{1 - K}$$

S V = volume d'éjection systolique en ml.

2 - Pression ventriculaire gauche.

Un cathéter micromanométrique est introduit dans le ventricule gauche, de façon à mesurer la pression ventriculaire gauche systolique, ainsi que la pression télédiastolique.

3 - Index de contractilité.

La vitesse maximale de croissance de la tension isométrique du ventricule gauche est enregistrée par différenciation du signal de la pression ventriculaire dp/dt (SIEGEL et SONNENBLICK, 1963). En outre, nous avons utilisé l'index pression-temps (SARNOFF et coll., 1958), l'index $t-dp/dt$ (MASON et coll., 1965), l'index max. dp/dt (VERAGUT et KRAYENBUEHL, 1965).

IP

III - DETERMINATION DU DEBIT CORONAIRE.

Le débit sanguin du sinus coronaire est mesuré par thermodilution (GANZ et coll., 1971). Un cathéter est mis en place dans le sinus coronaire. L'indicateur, qui est du sérum physiologique à température du laboratoire, est perfusé à débit constant en raison de 15 ml/minute. L'orifice du cathéter est de 0,2 mm. La thermistance montée sur ce cathéter se situe à 1 cm de l'orifice de perfusion. Le débit sanguin coronaire est calculé d'après la formule :

$$F B = \left(\frac{S_i \times C_i}{S_B \times C_B} \right) \left(\frac{T_B - T_i}{T_B - T_M} - 1 \right) =$$

ml/minute

- FB = débit sanguin en ml/min.

- Fi = débit de l'indicateur en ml/min.

- TB = température du sang en ° C.
- Ti = température de l'indicateur en ° C.
- TM = température du mélange sang + indicateur.
- SB, Si = densité du sang et de l'indicateur en g/cm³
- CB, Ci = chaleur spécifique du sang et de l'indicateur en cal/g/° C.

Si l'indicateur est du sérum physiologique :

$$\frac{Si \times Ci}{SB \times CB} = 1,08 \times \left(\frac{1.005 \times 0,997}{1.045 \times 0,87} \right)$$

En outre, on dose l'oxygène et le CO₂ dans le sang artériel et veineux coronaire (VAN SLYKE), de façon à déterminer la consommation en oxygène du cœur.

o
o o

R É S U L T A T S

L'expérimentation a été effectuée sur un lot de chiens d'un poids compris entre 18 et 27 kg (poids moyen : 24 kg). Après détermination des valeurs hémodynamiques de base, la nitroglycérine a été perfusée par voie veineuse, de façon à obtenir une baisse de la pression systolique d'environ 30 mm Hg. En général, la dose de 0,02 mm/kg/minute est nécessaire. Ce protocole expérimental a été choisi, car, chez l'homme, l'administration sublinguale de trinitrine provoque une importante diminution de la pression artérielle portant de façon prédominante sur la pression systolique.

I- ACTION SUR L'HEMODYNAMIQUE SYSTEMIQUE & PULMONAIRE. (Tableau I)

Chez le chien anesthésié, la perfusion intra-veineuse de nitroglycérine, dans les conditions décrites ci-dessus, provoque une diminution de la pression artérielle moyenne (de 133 mm Hg à 105 mm Hg). Cette action est surtout marquée sur la pression systolique. La fréquence du coeur est peu modifiée. Cependant, on observe une diminution du débit cardiaque (de $3,2 \pm 0,5$ l/min à $2,8 \pm 0,5$ l/min.) et du volume d'éjection systolique (de 22,5 ml à 18,2 ml).

La résistance périphérique totale et le travail ventriculaire gauche sont diminués.

En ce qui concerne la circulation pulmonaire, on observe une diminution de la pression dans l'artère pulmonaire (de 14 ± 4 mm Hg à 10 ± 2 mm Hg) et du volume sanguin cardio-pulmonaire (de 430 ml à 390 ml).

Tableau I

ACTION de la NITROGLYCERINE (0,02 mg/kg/min.)
SUR L'HEMODYNAMIQUE SYSTEMIQUE et PULMONAIRE.

PARAMETRES	CONTRÔLE	EXPERIENCE
	• •	• •
Pression artérielle systolique (mm Hg)	156 ± 13	116 ± 9 ...
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	124 ± 11	85 ± 7 ...
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	133 ± 10	105 ± 9 ...
Fréquence cardiaque/min.	142 ± 15	148 ± 17
Débit cardiaque l/min.	3,2 ± 0,5	2,8 ± 0,5 ...
Débit systolique (ml)	22,5 ± 4	18,2 ± 3 ...
Travail ventriculaire gauche (Kgm / min.)	5,1 ± 1,4	4,2 ± 0,8 ...
Résistance périphérique totale (dynes. sec. cm ⁻⁵)	3.400 ± 600	3.000 ± 400 ...
Pression artérielle pulmonaire (mm Hg)	14 ± 4	10 ± 2 ...
Travail du coeur droit (Kgm/min.)	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,1 ...
Volume sanguin cardio- pulmonaire (ml)	430 ± 60	390 ± 40 ...

• Moyenne (8 chiens)

.. Déviation standard

... p < 0,05

II - ACTION SUR L'HEMODYNAMIQUE DES CORONAIRES ET LE METABOLISME DU MYOCARDE.

(Tableau II)

La nitroglycérine (0,02 mg/kg/min/I.V.) diminue le débit sanguin coronaire (de 43 ± 5 ml à 34 ± 3 ml) lorsque la pression artérielle diminue. La résistance vasculaire coronaire varie peu. Le contenu en oxygène du sang veineux coronaire n'est pas modifié. Par contre, on observe une diminution de la consommation en oxygène du cœur sans variation du quotient respiratoire cardiaque.

T a b l e a u I I

ACTION de la NITROGLYCERINE (0,02 mg/kg/min.)
SUR L'HEMODYNAMIQUE des CORONAIRES
et le METABOLISME du MYOCARDE.

PARAMETRES	CONTRÔLE	EXPERIENCE
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	138 ± 17	$105 \pm 9...$
Débit sanguin veineux coronaire (ml)	43 ± 5	$34 \pm 3...$
Résistance vasculaire coronaire (U. Green)	$3,2 \pm 0,5$	$3 \pm 0,4$
O ² artériel en vol. %	$16,8 \pm 1,8$	$16,9 \pm 1,9$
O ² veineux coronaire en vol. %	$3,6 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1$
CO ² artériel en vol %	$40,6 \pm 2,9$	$39,2 \pm 2,5$
CO ² veineux coronaire en vol.%	$51,3 \pm 3$	$49,7 \pm 3$
Consommation O ² cardiaque (ml/min.)	$5,7 \pm 1$	$4,5 \pm 0,5$...
Production CO ² cardiaque (ml/min.)	$4,6 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,4$...
Quotient respiratoire cardiaque	$0,8 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,1$

. Moyenne (6 chiens) .. déviation standard

... p < 0,05

III - ACTION SUR la FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.
ETUDE du VOLUME SANGUIN VENTRICULAIRE GAUCHE.

(Tableau III)

La nitroglycérine provoque peu de modification de la période d'éjection systolique et du temps diastolique. Par contre, la pression ventriculaire gauche s'abaisse aussi bien au niveau de la systole que de la diastole. En effet, la pression ventriculaire télédiastolique diminue (de 12 mm Hg à 5 mm Hg). Le débit cardiaque diminue et on observe une baisse importante du volume ventriculaire de fin de diastole (de 75 ml à 52 ml) et du volume ventriculaire résiduel post-systolique.

En ce qui concerne les performances du coeur, la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche (dp/dt) diminue (de 4.100 à 3.300 mm Hg sec.) sans variation de l'index max. dp/dt : ce qui tend à suggérer que la diminution de dp/dt est à rapporter essentiellement à la baisse tensionnelle.

Tableau III

ACTION de la NITROGLYCERINE (0,02 mg/kg/min.)
SUR la FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE.

PARAMETRES	CONTRÔLE	EXPERIENCE
	. ..	. ..
Pression ventriculaire gauche systolique (mm Hg)	155 $\pm$ 13	118 $\pm$ 10...
Pression ventriculaire gauche de fin de diastole (mm Hg)	12 $\pm$ 4	5 $\pm$ 2...
Fréquence cardiaque / min.	142 $\pm$ 15	148 $\pm$ 17
Période d'éjection systolique (m. sec.)	172 $\pm$ 14	170 $\pm$ 18
Temps diastolique (m. sec.)	250 $\pm$ 14	244 $\pm$ 17
Débit cardiaque l/min.	3,2 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,5...
Volume d'éjection systolique (ml)	22,5 $\pm$ 4	18,2 $\pm$ 3...
Volume ventriculaire de fin de diastole (ml)	75 $\pm$ 19	52 $\pm$ 13...
Volume résiduel (ml)	53,5 $\pm$ 15	33,8 $\pm$ 11...
Max. dp/dt (mm Hg sec.)	4.100 $\pm$ 500	3.300 $\pm$ 400...
t - dp/dt (m. sec.)	33 $\pm$ 12	30 $\pm$ 13
Index de contractilité $\frac{\text{max. dp/dt}}{\text{IP}}$	54 $\pm$ 14	55 $\pm$ 12

. Moyenne (8 chiens)

.. déviation standard

... $p < 0,05$

DISCUSSION

Dans cette expérimentation, la nitroglycérine a provoqué au niveau systémique une diminution de la pression artérielle portant principalement sur la pression systolique. Chez l'homme normal et chez les angoreux, l'administration sublinguale de nitroglycérine réduit la pression artérielle systolique non seulement au repos, mais également pendant l'exercice (ELDRIDGE et coll., 1955 ; MÜLLER et RORVICK, 1958 ; CHRISTENSEN et coll., 1965 ; NAJMI et coll., 1967 ; ROBINSON, 1968). En outre, il est observé une diminution du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique. Cela a été largement démontré, aussi bien chez l'homme que chez le chien (GORLIN et coll., 1959 ; BERNSTEIN et coll., 1964 ; CHRISTENSON et coll., 1965 ; LAUBIE et SCHMITT, 1965 ; WILLIAMS et coll., 1965 ; PARKER et coll., 1967).

Au niveau de la circulation pulmonaire, on observe une diminution importante de la pression artérielle pulmonaire et une réduction du volume sanguin. Cela suggère une diminution du retour veineux vers le cœur droit.

Dans notre expérimentation, la pression artérielle systolique est abaissée d'environ 30 mm Hg en ajustant la dose perfusée de nitroglycérine. Dans ces conditions, le débit sanguin coronaire et la consommation en oxygène du cœur sont diminués significativement. Chez l'homme normal ou l'angineux, la trinitrine ne provoque pas d'augmentation du débit sanguin coronaire et ne semble pas faire varier la consommation en oxygène du cœur (GORLIN et coll., 1959 ; HOLLANDER et coll., 1963 ; BERNSTEIN et coll.,

1966). Dans ces expériences faites en position couchée, la nitroglycérine est moins hypotensive que lorsqu'elle est administrée dans des conditions courantes, chez des patients assis ou debout. La position du corps a donc une influence importante sur les effets tensionnels de la trinitrine. Il est vraisemblable que, dans ces dernières conditions, la diminution de la pression artérielle et du retour veineux devrait provoquer, chez l'homme, une diminution de la consommation en oxygène du coeur et par conséquent du débit sanguin coronaire.

En ce qui concerne la fonction ventriculaire gauche, la trinitrine provoque, chez le chien, une diminution de la pression systolique et de la pression de fin de diastole. Le volume sanguin ventriculaire se réduit aussi bien à la fin de la diastole que post-systolique (volume résiduel). Chez l'homme, il a été observé par cinéradiographie (WILLIAMS et coll., 1965) une réduction de la taille du coeur.

D'autre part, la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche (dp/dt) est diminuée, alors que l'index de contractilité max. dp/dt n'est
IP

pas changé : ce qui tend à suggérer que la diminution de dp/dt est à rapporter à la chute de la pression ventriculaire.

La baisse de la consommation en oxygène du coeur s'explique donc par la réduction du volume et de la pression ventriculaire qui provoque une réduction de la tension intramyocardique, par la diminution de la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche qui indique une diminution dans la contractilité du myocarde. Cette diminution de la contractilité est vraisemblablement un effet indirect consécutif à la chute tensionnelle, à la diminution du retour veineux et du débit cardiaque. En dilatant les veines, la nitroglycérine réduit le volume sanguin intrathoracique et cardiaque. Cela semble important, car en diminuant le volume sanguin par la saignée, PARKER et coll. (1970) inhibent chez les angineux le

déclenchement de la crise d'angine de poitrine provoquée par l'entraînement électrique de l'oreillette droite. En outre, au moment de la crise, souvent caractérisée, au point de vue hémodynamique et métabolique, par une augmentation de la pression ventriculaire de fin de diastole et aussi par une production myocardique de lactate, la nitroglycérine abaisse à la normale la pression télédiastolique et inhibe la production de lactate, car la différence artérioveineuse coronaire redevient positive (LINHART et coll., 1969). Ce qui prouve un retour à un métabolisme aérobie du coeur et une oxygénation adéquate du myocarde.

En résumé, la nitroglycérine semble avant tout un veino-dilatateur qui, en réduisant les pressions et les volumes sanguins cardio-pulmonaires, réalise une sorte de saignée pharmacologique et permet au coeur d'abaisser sa consommation en oxygène.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La crise d'angine de poitrine a été décrite pour la première fois par HEBERDEN en 1802. Peu à peu, se dégage l'idée que la douleur angineuse peut être due à un spasme des artères coronaires (FOTHERGILL, 1879). La douleur angineuse aurait pour origine une vaso-constriction subite et transitoire des vaisseaux coronaires. La "preuve" est que l'administration de trinitrine (substance qui "relâche la musculature lisse") stoppe la crise d'angine de poitrine. La théorie du spasme a été aussi supportée par les radiologues. Cependant, au cours des angiographies, le développement d'un spasme coronaire semble assez fréquent, et un certain nombre d'entre eux sont à attribuer à une stimulation directe des vaisseaux coronaires par le cathéter ou le liquide de contraste. Il n'existe pas de corrélations entre spasme coronaire et douleur angineuse. En effet, il peut se produire aussi bien chez les sujets sains que chez les angineux et, chez ces derniers, le spasme coronaire peut intervenir au cours d'une angiographie sans provoquer de crise d'angine de poitrine.

Si la théorie du spasme n'a plus cours, par contre il est généralement admis que la crise d'angine de poitrine résulte d'un déséquilibre entre la demande et l'offre en oxygène, conséquence de la sténose coronarienne athéromateuse limitant les possibilités d'adaptation de la circulation coronaire. Pendant longtemps, on a cru que l'anoxie relative du tissu myocardique provoquait au repos une dilatation maximale des vaisseaux coronaires et que la réserve coronaire était réduite ou même épuisée. Lors d'un accroissement de la demande en oxygène, aucune dila-

tation coronaire supplémentaire n'était susceptible de se produire : le métabolisme du myocarde était dévié vers l'anaérobiose provoquant la crise d'angine de poitrine. Cette conception est infirmée par les deux faits suivants. Au cours de l'effort, le débit sanguin coronaire de l'angineux augmente de façon comparable à celui du sujet sain (MESSER et NEIL, 1962 ; MESSER et coll., 1963 ; PARKER et coll., 1966). D'autre part, l'injection intraveineuse de dipyridamole provoque une augmentation importante du débit sanguin coronaire, aussi bien chez l'homme normal que chez l'angineux. La circulation coronaire de l'angineux n'est donc pas une circulation "fixée" par l'athérosclérose ; elle est capable de vaso-motricité et de possibilités d'adaptation.

La conception actuelle est que la crise d'angine de poitrine résulterait d'un accroissement exagéré de la demande en oxygène du myocarde, consécutif à la dilatation cardiaque et à l'hypertonie sympathique. En effet, au cours de l'effort, la concentration en oxygène du sang du sinus coronaire reste stable chez le sujet sain, tandis qu'elle s'abaisse chez l'angineux. Chez ce dernier, la consommation d'oxygène s'accroît donc plus que chez le sujet normal ; la réserve coronaire étant épuisée, le métabolisme du coeur est dévié vers l'anaérobiose, comme le prouve la production myocardique de lactate. En outre, selon RAAB (1962), des décharges de catécholamines précèderaient l'apparition de la crise d'angine de poitrine et expliqueraient, dans une certaine mesure, l'accroissement de la consommation d'oxygène. En outre, nous avons vu que la crise d'angine de poitrine s'accompagne de signes d'insuffisance cardiaque se traduisant par une augmentation des pressions pulmonaires, de la pression ventriculaire de fin de diastole et même d'une dilatation ventriculaire : la crise d'angine de poitrine peut être assimilée à une défaillance cardiaque aiguë et transitoire.

Sur ces bases physio-pathologiques, comment expliquer l'action de la trinitrine ? Il est curieux

de constater que les médicaments (d'ailleurs peu nombreux) efficaces dans l'angor sont ceux qui tendent à diminuer la demande en oxygène du coeur. En effet, nous avons analysé les différents facteurs qui influencent la consommation en oxygène du coeur : ce sont la contractilité, la fréquence cardiaque et la tension intramyocardique. Ces trois facteurs sont fortement dépendants du système sympathique qui accroît les facteurs hémodynamiques déterminant cette consommation. Pendant longtemps, les recherches sur la trinitrine ont été axées sur la circulation coronarienne. Il apparaît aujourd'hui que l'action coronarienne de la trinitrine n'explique pas son activité anti-angoreuse. Par contre, son action périphérique hypotensive et veino-dilatatrice a une influence importante sur les déterminants de la consommation en oxygène du coeur. En diminuant le retour veineux, la trinitrine diminue la pression artérielle pulmonaire, la pression ventriculaire de fin de diastole, le volume sanguin ventriculaire et cardio-pulmonaire, provoquant ainsi une sorte de décongestion intrathoracique. Il y a donc une diminution de la précharge cardiaque et une réduction de la taille du coeur. En outre, on observe une baisse importante de la pression artérielle et de la pression ventriculaire gauche (diminution de la postcharge). La trinitrine agit donc sur un des facteurs primordiaux de la demande en oxygène du myocarde qui est la tension intramyocardique qui dépend du volume et de la pression ventriculaires. Cette diminution de tension intramyocardique provoque une diminution de la contractilité, c'est-à-dire de la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques. Il en résulte une baisse de la consommation en oxygène du coeur que nous avons pu démontrer expérimentalement.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

P. MILLIEZ

Le Président
de la thèse,

Pr. SCHMITT

B I B L I O G R A P H I E

- BENCHIMOL (A.), WU (T.) et LIGGETT (M.S.) - Effect of exercise and isoproterenol on the cardiovascular dynamics in complete heart block at various heart rates. - Amer. Heart J., 1965, 70, 514-525.
- BENCHIMOL (A.) et LIGGETT (M.S.) - Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle and left ventricle in normal and abnormal heart. - Circulation, 199, 33, 933.
- BERNSTEIN (L.), FRIESINGER (G.C.), LICHTLEN (R.P.) et ROSS (R.S.) - The effect of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs. - Circulation, 1966, 33, 107.
- BOURASSA (M.G.), CAMPEAU (L.), BOIS (M.A.) et RICO (O.) - Myocardial lactate metabolism at rest and during exercise in ischemic heart disease. - Amer. J. Cardiol., 1969, 23, 771-777.
- BRAUNWALD (E.), ROSS (J.), GAULT (J.H.), MASON (D.T.), MILLS (C.), GABE (I.T.) et EPSTEIN (S.E.) - Assessment of cardiac function. - Ann. Int. Med., 1969, 70, 369.
- CHENG (T.O.) - Right atrial pacing as useful technique for hemodynamic and arteriographic studies of patients with coronary artery disease (Abst). - Circulation, 1968 (Suppl. VI) : VI, 53.

- CHERBAKOFF (A.), TOYAMA (S.) et HAMILTON (W.F.) -
Relation between coronary sinus plasma potassium and cardiac arrhythmia.- Circulation Res., 1957, 51, 517.
- CHRISTENSON (B.), KARLEFORS (T.) et WESTLING (H.) -
Haemodynamic effects nitroglycerin in patients with coronary heart disease.- Brit. Heart J., 1965, 27, 511.
- COHEN (L.S.), ELLIOT (W.S.), ROLETT (E.L.) et GORLIN (R.) - Hemodynamic studies during angina pectoris.- Circulation, 1965, 31, 409.
- COHEN (L.S.), ELLIOT (W.C.) et KLEIN (M.D.) - Coronary heart disease : chemical, cinearteriographic and metabolic correlations.- Amer. J. Cardiol., 1966, 17, 153-168.
- CONN (H.L.) - Effects of digitalis and hypoxia on potassium transfer and distribution in the dog heart. - Amer. J. Physiol., 1956, 184, 548.
- CONTI (R.), PITT (B.), GUNDEL (W.D.), FRIESINGER (G. C.) et ROSS (R.S.) - Myocardial blood flow in pacing induced angina.- Circulation, 1970, 42, 815-825.
- CUMMING (J.R.) - Electrolyte changes in heart tissues and coronary arterial and venous plasma following coronary occlusion. - Circulation Res., 1960, 8, 865.
- DAVIS (D.) et BLUMGART (H.L.) - Cardiac hypertrophy : Its relation to coronary arteriosclerosis and heart failure.- Ann. Intern. Med., 1937, 11, 1024.
- DIXON (K.D.) - Anaerobic leakage of potassium from brain.- Biochem. J. 1964, 44, 187.

- DODGE (H.T.), SANDLER (H.), BAXLEY (W.A.) et HAWLEY (R.R.) - Usefulness and limitations of radiographic method for determining left ventricular volume.- Amer. J. Cardiol., 1966, 18, 10.
- DODGE (H.T.) et BAXLEY (W.A.) - Hemodynamic aspects of heart failure.- Amer. J. Cardiol., 1968, 22, 24.
- DWYER (E.) - Left ventricular pressure volume alterations and regional disorders of contraction during myocardial Ischemia induced by atrial pacing.- Circulation, 1970, 42, 1111.
- ELDRIDGE (F.L.), HULTGSEN (H.N.), STEWART (P.) et PROCTOR (D.) - The effect of nitroglycerin upon the cardiovascular system.- Stanf. med. Bull., 1955, 13, 273.
- ELLIOT (W.C.), ROLETT (E.L.) et YURCHAK (P.M.) - Effects of isoproterenol on the failing human heart.- Clin. Res., 1963, 11, 166.
- ELLIOT (W.C.) et GORLIN (R.) - Isoproterenol in treatment of heart disease.- J.A.M.A., 1966, 197, 315-319.
- EPSTEIN (S.E.), BEISER (G.B.), STAMPFER (M.), ROBINSON (B.F.) et BRAUNWALD (E.) - Characterization of the circulatory response to maximal upright exercise in normal subjects and patients with heart disease.- Circulation, 1967, 35, 1049.
- EPSTEIN (S.E.), BEISER (G.D.), STAMPFER (M.) et BRAUNWALD (E.) - Exercise in patients with heart disease : Effects of body position and intensity of exercise.- Amer. J. Cardiol., 1969, 23, 542.

- EVANS (C.L.) et MATSUOKA (J.) - The effect of various mechanical conditions of the gaseous metabolism and efficiency of the mammalian heart. - J. Physiol., 1915, 49, 378-405.
- EVONUK (E.), IMIG (C.J.), GREENFIELD (W.) et ECKSTEIN (J.W.) - Cardiac output measurement by thermal dilution of room temperature injectate.- J. Appl. Physiol., 1961, 16, 271-275.
- FEGLER (G.) - Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by thermodilution method. - Quart. J. Exptl. Physiol., 1954, 39, 153-161.
- FRANK (M.J.) et LEVINSON (G.E.) - An index of the contractile state of the myocardium in man. - J. Clin. Invest., 1968, 47, 1615.
- FRIESINGER (G.C.), CONTE (C.R.) et PITT (B.) - Observations in left ventricular pressure during angina pectoris. - Circulation, 1967, 26 (Suppl. II) : II, 115.
- GANZ (W.), TAMURA (K.), MARCUS (H.S.), DONOSO (R.), YOSHIDA (S.), SWAN (H.J.) - Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. - Circulation, 1971, 44, 181-195.
- GERLINGS (E.D.) et GILMORE (J.P.) - Studies on the mechanism of induced changes in the potassium balance of the heart. - Acta Physiol. Pharmacol. Nurl., 1969, 15, 263.
- GILMORE (J.P.) et GERLINGS (E.D.) - Influence of developed tension on myocardial potassium balance in the dog heart.- Circulation Res., 1968, 22, 769.
- GILMORE (J.P.) et GERLINGS (E.D.) - Influence of inter-

stimulus interval on myocardial potassium balance. - Amer. J. Physiol., 1969, 217, 136.

GLEASON (W.L.) et BRAUNWALD (E.) - Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. - J. Clin. Invest., 1962, 41, 80.

GORLIN (R.), BRACHFELD (N.), MACLEOD (C.) et BOPP (P.) - Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. - Circulation, 1959, 19, 705.

GORLIN (R.), ROLETT (E.), YURCHAK (R.M.) et ELLIOT (W.C.) - Left ventricular volume in man measured by thermodilution. - J. Clin. Invest., 1964, 43, 1203.

GORLIN (R.) et TAYLOR (W.J.) - Myocardial revascularization with internal mammary artery implantation. - J.A.M.A., 1969, 207, 907.

GRAHAM (T.P.), COVELL (J.W.) et SONNENBLICK (E.H.) - Control of myocardial oxygen. Relative influence of contractile state and tension development. - J. Clin. Invest., 1968, 47, 375-385.

GREGG (D.E.) - Physiology of the coronary circulation. - Circulation, 1963, 27, 1128-1137.

GRUPP (G.), ACHESON (G.H.) et CHARLES (A.) - Heart rate and paired ventricular stimulation : Effects on contractile force and K^+ exchange. - Amer. J. Physiol., 1967, 212, 607.

HAJDU (S.) - Mechanism of staircase and contracture in ventricular muscle. - Amer. J. Physiol., 1953, 174, 371.

- HARRISON (D.C.), GLICK (G.), GOLDBLATT (A.) - Studies on cardiac dimensions in intact, unanesthetized man. IV- Effects of isoproterenol and methoxamine. - Circulation, 1964, 29, 186-194.
- HELFANT (R.H.), FORRESTER (J.S.), HAMPTON (J.R.), HAFT (J.I.) et KEMP (H.G.) - Coronary heart disease differential hemodynamic, metabolic and electrocardiographic effects in sujets with and without angina pectoris during atrial pacing.- Circulation, 1970, 42, 601-610.
- HERMAN (M.V.), ELLIOT (W.C.) et GORLIN (R.) - An electrocardiographic, anatomic and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease. - Circulation Res., 1967, 35, 834-846.
- HOLLANDER (W.), MADOFF (I.M.) et CHOBANIAN (A.V.) - Local myocardial blood flow as indicated by the disappearance of Na I¹³¹ from the heart muscle: studies at rest, during exercise and following nitrite administration.- J. Pharmacol Exp. Therap., 1963, 139, 53.
- HONING (G.), TENNEY (J.M.) et GABEL (P.) - The mechanism of cardiovascular action of nitroglycerin.- J. Med. 1961, 29, 910.
- ISERI (L.T.), ALEXANDER (L.C.) et Mc CAUGHEY (R.S.) - Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. - Amer. Heart J., 1952, 43, 215.
- KATZ (L.H.) et FEINBERG (H.) - The relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. - Circulation Res., 1958, 6, 656.
- KENNEDY (J.W.), BAXLEY (W.A.), FIGLEY (M.D.) et DODGE (H.T.) - Quantitative angiocardiology. The normal left ventricle in man.- Circulation, 1966, 34, 22.

KLOCKE (F.J.), BRAUNWALD (E.) et ROSS (J.) - Oxygen cost of electrical activation of the heart.- Circulation Res., 1966, 18, 357-365.

KNOEBEL (S.B.), ELLIOT (W.C.), Mc HENRY (P.L.) et ROSS (E.) - Myocardial blood flow in coronary heart disease. - Amer. J. Cardiol., 1971, 27, 51-58.

KRASNOW (N.), ROLETT (E.L.) et YURCHAK (P.) - Isoproterenol and cardiovascular performance.- Amer. J. Med. 1964, 37, 514-525.

LANGER (G.A.) et BRADY (A.J.) - Potassium in dog ventricular muscle : Kinetic studies of distribution and effects of varying frequency of contraction and potassium concentration of perfusate. - Circulation Res., 1966, 18, 164.

LANGER (G.A.) - Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. - Physiol. Rev., 1968, 48, 708.

LAU (S.H.) - Controlled heart rate by atrial pacing in angina pectoris : determinant of electrocardiographic ST depression. - Circulation, 1968, 38, 711.

LAUBIE (M.) et SCHMITT (H.) - Action de la trinitrine sur l'hémodynamique systémique, pulmonaire, coronaire et le métabolisme du myocarde chez le chien. - Thérapie, 1965, 20, 519.

LEIGHTON (R.F.), ZARON (S.J.), ROBINSON (J.L.) et WEISSLER (A.M.) - Effects of atrial pacing on left ventricular performance in patients with heart disease. - Circulation, 1969, 40, 615.

LEPESCHKIN (E.) et SURAWIEZ (B.) - Characteristics of

true positive and false positive results of electrocardiographic Master two step exercise test.- New-Eng. J. Med., 1958, 258, 511.

LINHART (J.W.) et WHEAT (M.W.) - Myocardial dysfunction following aortic valve replacement : The significance of coronary artery disease. - J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1967, 54, 259.

LINHART (J.W.), HILDNER (F.J.), BAROLD (S.S.) et SAMET (P.) - Myocardial function in patients with coronary artery disease. - Amer. J. Cardiol., 1969, 23, 379-386.

LINHART (J.W.), HILDNER (F.J.), BAROLD (S.S.), LISTER (J.W.) et SAMET (P.) - Left heart hemodynamics during angina pectoris induced by atrial pacing. - Circulation, 1969, 40, 483.

LINHART (J.W.) - Pacing induced changes in stroke volume in the evaluation of myocardial function. - Circulation, 1971, 43, 253-261.

MALMBORG (R.O.) - Clinical and hemodynamic analysis of factors limiting the cardiac performance in patients with coronary heart disease. - Acta Med. Scand., 1965, 177 (Suppl. 426).

MASON (D.T.) et BRAUNWALD (E.) - Studies on digitalis. IX.- Effects of ouabain on the non failing human heart.- J. Clin. Invest., 1963, 42, 1105.

MASON (D.T.), SONNENBLICK (E.H.), ROSS (J.), COVELL (J.W.) et BRAUNWALD (E.) - Time to peak dp/dt : a useful measurement for evaluating the contractile state of the human heart.- Circulation, 1965, 32 (Suppl. II), 145.

MASON (D.T.), SONNENBLICK (E.H.), COVELL (J.W.), ROSS

(J.) et BRAUNWALD (E.) - Assessment of myocardial contractility in man : Relationship between the rate of pressure rise and developed pressure throughout isometric left ventricular contraction. - Circulation, 1967, 36 (Suppl. II), 183.

MASON (D.T.) - Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. - Amer. J. Cardiol., 1969, 23, 516.

MASON (D.T.), SPANN (J.F.) et ZELIS (R.) - Myocardial contractile state in hypertrophy and congestive failure in conscious man. Determination by the maximum velocity of contractile element shortening.- Circulation, 40 (Suppl. 3) : 141, 1969.

MASON (D.T.) et BRAUNWALD (E.) - Hemodynamic techniques in the investigation of cardiovascular function in man. - In : Gordon, B. (Ed.) : Clinical cardiopulmonar Physiology (ed. 3) - New-York, Grune et Stratton, 1969, 153.

MASON (D.T.), SPANN (J.F.), ZELIS (R.) et AMSTERDAM (E.A.) - Comparison of the contractile state of the normal, hypertrophied and failing heart in man. - In : ALPERT, N.R. (Ed.) : Ventricular hypertrophy. New-York, Academic Press, 1970.

MATTINGLY (T.W.) - The postexercise electrocardiogram: Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease. - Amer. J. Cardiol., 1962, 26, 341.

Mc HENRY (P.L.) et KNOEBEL (S.B.) - Measurement of coronary flow by coincidence counting and a bolus of 84 Rb Cl.- J. Appl. Physiol., 1967, 22, 495-500.

Mc KEEVER (W.P.), GREGG (D.E.) et CANNEY (P.C.) -

Oxygen uptake of the nonworking left ventricle.-
Circulation Res., 1958, 6, 612-623.

MILLER (G.A.), KIRKLIN (J.W.) et SWAN (H.J.) - Myocardial function and left ventricular volumes in acquired valvular insufficiency.- Circulation, 1965, 31, 374.

MONROE (R.C.) et FRENCH (G.N.) - Left ventricular pressure volume relationships and myocardial oxygen consumption in the isolated heart. - Circulation Res., 1961, 9, 362.

MOST (A.S.), BRACHFELD (N.), GORLIN (R.) et WAHREN (J.) - Free fatty acid metabolism of the human heart at rest.- J. Clin. Invest., 1969, 48, 1177.

MULLER et RORVIK (K.) - Haemodynamic consequences of coronary heart disease with observations during anginal pain and on the effect of nitroglycerine. - Brit. Heart J., 1958, 20, 302.

NAJMI (M.), GRIGGS (D.M.), KASPARIAN (H.) et NOVACK (P.) - Effects of nitroglycerin on hemodynamics during rest and exercise in patients with coronary insufficiency.- Circulation, 1967, 35, 46.

NEIL (W.A.) - Myocardial hypoxia and anaerobic metabolism in coronary heart disease.- Amer. J. Cardiol., 1968, 22, 507-515.

PARKER (J.O.), DIGIORGI (S.) et WEST (R.O.) - Hemodynamic study of acute coronary insufficiency precipitated by exercise.- Amer. J. Cardiol., 1966, 17, 470.

PARKER (J.O.), WEST (R.O.) et DI GIORGI (S.) - The hemodynamic response to exercise in patients with healed myocardial infarction without angina,

with observations on the effects of nitroglycerin.- Circulation, 1967, 36, 734.

PARKER (J.O.), WEST (R.O.), CASE (R.B.) et CHIONG (M.A.) - Relation of metabolic, hemodynamic and electrocardiographic changes during myocardial ischemia produced by atrial pacing or exercise. (Abstr.) - Circulation, 1968, 38 (Suppl. VI), VI, 153.

PARKER (J.O.), WEST (R.O.), CASE (R.B.) et CHIONG (M.A.) - Temporal relationship of myocardial lactate metabolism, left ventricular function and ST segment depression during angina precipitated by exercise.- Circulation, 1969, 40, 97-111.

PARKER (J.O.), CHIONG (M.A.), WEST (R.O.) et CASE (R.B.) - Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, ST segments and left ventricular function during angina induced by atrial pacing.- Circulation, 1969, 40, 113-131.

PARKER (J.O.), LEDWICH (J.R.), WEST (R.O.) - Reversible cardiac failure during angina pectoris. Hemodynamic effects of atrial pacing in coronary artery disease. - Circulation, 1969, 39, 745.

PARKER (J.O.), CHIONG (M.A.), WEST (R.O.) et CASE (R.B.) - The effect of ischemia and alterations of heart rate on myocardial potassium balance in man. - Circulation, 1970, 42, 205-217.

PARKER (J.O.), FAREEDUDDIN (K.), CASE (R.B.) - Analysis of left ventricular function by atrial pacing. - Circulation, 1971, 43, 241 à 252.

PITT (B.), FORTUIN (N.), DAGENAIS (G.), FRIESINGER (G.C.) et HODGES (M.) - The pacing stress test

in the evaluation of patients with angina pectoris.- Circulation, 1968 (Suppl. VI) : VI, 157.

PRINZMETAL (M.), TOYOSHIMA (H.) et EKMEKEI (A.) - Myocardial ischemia : nature of ischemic electrocardiographic patterns in the mammalian ventricles as determined by intracellular electrographic and metabolic changes.- Amer. J. Cardiol., 1961, 8, 493.

RACKLEY (C.H.), DODGE (H.T.), COBLE (Y.D.) et HAY (R.E.) - A method for determining left ventricular mass in man. - Circulation, 1964, 29, 666.

RACKLEY (C.H.), BEHAR (V.S.), WHALEN (R.E.) et McIntOSH (H.D.) - Biplane cineangiographic determinations of left ventricular function : Pressure - Volume relationships. - Amer. Heart J., 1967, 74, 766.

RACKLEY (C.E.), DEAR (H.O.), BAXLEY (W.A.), JONES (W.B.) & DODGE (H.T.) - Left ventricular chamber volume, mass and function in severe coronary artery disease.- Circulation, 1970, 41, 605-613.

RAPAPORT (E.), WIEGAND (B.D.), BRISTOW (J.D.) - Estimation of left ventricular residual volume in the dog by a thermodilution method.- Circulation Research 1962, 11, 803-809.

RAPAPORT (E.) - Usefulness and limitations of thermal washout technics in ventricular volume measurement.- Amer. J. Cardiol., 1966, 18, 226-234.

REEVES (T.J.), HEFNER (L.L.), JONES (W.B.), COGHLAN (C.), PRIETO (G.) et CARROLL (J.) - The hemodynamic determinants of the rate of change in pressure of the left ventricle during isometric

contraction.- Amer. Heart J., 1962, 64, 525.

ROBINSON (B.F.) - Mode of nitroglycerin in angina pectoris. - Brit. Heart J., 1968, 30, 295.

ROLETT (E.L.), SHERMANN (H.) et GORLIN (R.) - Measurement of left ventricular volume by thermodilution.- J. Appl. Physiol., 1964, 19, 1164-1174.

ROSS (J.) et BRAUNWALD (E.) - Studies on Starling's law of the heart. IX- Effects of impeding venous return on performance of normal and failing human left ventricle.- Circulation, 1964, 30, 719.

ROSS (J.) et BRAUNWALD (E.) - The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin. 1964, 29, 739.

ROSS (J.), SONNENBLICK (E.H.) et KAISER (G.A.) - Augmentation of ventricular performance and oxygen consumption by repetitive application of paired electrical stimuli. - Circulation Res., 1965, 16, 332-342.

ROSS (J.), LINHART (J.W.) et BRAUNWALD (E.) - Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium : studies at rest, during exercise and with isoproterenol.- Circulation, 1965, 32, 549.

ROSS (J.), LINHART (J.W.) et BRAUNWALD (E.) - Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium. Studies at rest, during exercise, and with isoproterenol.- Circulation, 1965, 32, 549-558.

ROUGHARDEN (J.W.) et NEWMAN (E.V.) - Circulatory

changes during the pain of angina pectoris.-
Amer. J. Med., 1967, 41, 955.

ROWE (G.C.), THOMSEN (J.H.), STENLUNG (R.R.) - A
study of hemodynamics and coronary blood flow
in man with coronary artery disease.- Circula-
tion, 1969, 39, 139-148.

SARNOFF (S.J.), CASE (R.B.) et WELCH (G.H.) - Per-
formance characteristics and oxygen debt in a
nonfailing metabolically supported, isolated
heart preparation.- Amer. J. Physiol., 1958,
192, 141-147.

SARNOFF (S.G.), BRAUNWALD (E.), WALCH (G.H.), CASE
(R.B.), STAINBY (W.N.) et MACRAZ (R.) - Hemo-
dynamic determinants of oxygen consumption of
the heart with special reference to the ten-
sion time index. - Amer. J. Physiol., 1958,
192, 148-156.

SARNOFF (S.J.), GILMORE (J.P.) et MITCHELL (J.H.) -
Potassium changes in the heart during homeo-
static autoregulation and acetylstrophantidin.-
Amer. J. Med., 1963, 34, 440.

SARNOFF (S.J.), GILMORE (J.P.) et WALLACE (A.G.) -
Effect of acetylstrophantidin therapy on
cardiac dynamics, oxygen consumption and effi-
ciency in the isolated heart with and without
hypoxia.- Amer. J. Med., 1964, 37, 3-13.

SCHEUER (J.) et BRACHFELD (N.) - Myocardial uptake
and fractional distribution of palmitate C_{14}
by the ischemic dog heart.- Metabolism, 1966,
15, 945.

SIEGEL (J.H.) et SONNENBLICK (E.H.) - Isometric time-
tension relationships as an index of myocardial
contractility.- Circulation Res., 1963, 12, 597.

SIEGEL (J.H.), SONNENCLICK (E.H.), JUDGE (R.D.) et WILSON (W.S.) - The quantification of myocardial contractility in dog and man.- *Cardiologia*, 1964, 45, 189.

SIEGEL (J.H.), SONNENBLICK (E.H.), JUDGE (R.D.) et WILSON (W.S.) - The quantification of myocardial contractility in dog and man.- *Cardiologica*, 1964, 65, 189-220.

SONNENBLICK (E.H.), ROSS (J.) et COVELL (J.W.) - Velocity of contraction as a determinant of myocardial oxygen consumption.- *Amer. J. Physiol.*, 1965, 209, 919-927.

SONNENBLICK (E.H.), ROSS (J.), COVELL (J.W.), KAISER (G.A.) et BRAUNWALD (E.) - Velocity of contraction as a determinant of myocardial oxygen consumption.- *Amer. J. Physiol.*, 1965, 209, 919-927.

SPANN (G.F.), SONNENBLICK (E.H.) et COOPER (T.) - Studies on digitalis. XIV- Influence of cardiac norepinephrine stores on the response of isolated heart muscle to digitalis.- *Circulation Res.*, 1966, 19, 326-331.

SULLIVAN (J.M.) et GORLIN (R.) - Effect of 1-epinephrine on coronary circulation in human subjects with and without coronary artery disease.- *Circulation Res.*, 1967, 21, 919-923.

VERAGUT (U.P.) et KRAYENBUEHL (H.P.) - Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed chest dog. - *Cardiologia*, 1965, 47, 96-112.

WALLACE (A.G.), SKINNER (N.S.) et MITCHELL (J.H.) - Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure.- *Amer. J.*

Physiol., 1963, 205, 30.

WIENER (L.), DWYER (E.M.) et COX (J.W.) - Left ventricular hemodynamics in exercise induced angina pectoris.- Circulation, 1968, 38, 240-249.

WIGGERS (C.J.) - Dynamics of ventricular contraction under abnormal conditions. - Circulation, 1952, 5, 321.

WILDENTHAL (K.), MIERZWIAK (D.S.) et MITCHELL (J.H.)- Effects of sudden changes in aortic pressure on left ventricular dp/dt. - Amer. J. Physiol., 1969, 216, 185.

WILLIAMS (J.F.), GLICK (G.) et BRAUNWALD (E.) - Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. V- Effects of nitroglycerin.- Circulation, 1965, 32, 767.

WILLIAMS (J.P.), O'DONOVAN (P.B.) et WOOD (E.H.) - A method of the calculation of areas under indicator dilution curves.- J. Appl. Physiol., 1966, 21, 695-699.

WOOD (J.C.) et CONN (H.L.) - Potassium transfer kinetic in the isolated dog heart, influence of contraction rate, ventricular fibrillation, high serum potassium and acetylcholine.- Amer. J. Physiol., 1958, 195, 451.
